

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PISA
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN CARDIOCHIRURGIA

Tesi di specializzazione:

Le complicanze neurologiche nei bypass aorto – coronarici:

confronto ON-PUMP ed OFF-PUMP

Relatore:

prof. Uberto BORTOLOTTI

Candidato:

dott.ssa Azita SHARIF ROUHANI

ANNO ACCADEMICO 2011-2012

A mio marito
e
mia figlia Sara

RINGRAZIAMENTI



Un ringraziamento particolare al prof. Uberto BORTOLOTTI.

Grazie di cuore a mio marito Reza ed a mia figlia Sara che in questi anni mi sono stati vicini ed un forte abbraccio ai miei genitori.

Grazie a tutti i medici strutturati, in particolare al dott. Carlo BARZAGHI, al dott. Marco BENEDETTI ed al dott. Maurizio LEVANTINO; ognuno di loro mi ha insegnato tanto. Un grazie al sig. Alessandro MORGANTINI, al dott. Francesco BIANCO e dott. Michele CELIENTO per il loro aiuto a portare a termine questo studio.

Grazie alla dott.ssa Katherin BANI, alla dott.ssa Diana BACCHIN, alla dott.ssa Stefania BLASI, che mi hanno aiutato a raccogliere i dati .

Un ringraziamento particolare anche a sig.ra Anna Maria DI PEDE ed alla sig.ra Daniela RICETTI.

Tante grazie anche al personale infermieristico sia di sala operatoria che del reparto di cardiocirurgia.

Dott.ssa Azita SHARIF ROUHANI

INDICE

- Introduzione	Pagina 6
- Capitolo 1	Pagina 10
○ Indicazioni alla rivascolarizzazione miocardica	
- Capitolo 2	Pagina15
Tecniche rivascolarizzazione miocardica	
○ 2.1 condotti utilizzati	Pagina15
○ 2.2 On-Pump/off pump	Pagina 21
2.2.1 introduzione alla circolazione extracorporea(CEC)	Pag 21
○ Gestione dell'eparinizzazione	Pagina 24
○ Cannulazione arteriosa	Pagina 25
○ Cannulazione venosa e drenaggio	pagina 26
○ Cardioplegia	pagina 28
○ Fisiopatologia della CEC	Pagina 29
○ Complicanze della CEC	Pagina 33
2.2.2 tecnica off pump	Pagina 36
- Capitolo 3	Pagina 40
○ 3.1 Anatomia	Pagina 40
○ 3.2 Fattori che possono influire su flussi cerebrali in corso di circolazione extracorporea	Pagina 45
○ 3.3 patogenesi dell'ischemia cerebrale durante la CEC	Pag 50
○ 3.4 Patologie carotidea e chirurgia cardiaca	Pagina 52
○ 3.5 Cause di ictus durante la chirurgia cardiaca	Pagina 53

○ 3.6 Il monitoraggio cerebrale in cardiocirurgia	Pagina 54
○ 3.7 Approccio neurologico al paziente cardiocirurgico	Pag 59
○ Il monitoraggio cerebrale	Pagina 60
- Capitolo 4	Pagina 61
Le complicanze neurologiche post- operatorie	
- Capitolo 5	Pagina 69
○ Presentazione dello studio	Pagina 69
○ Materiali e metodi	Pagina 69
○ Struttura dello studio	Pagina 69
○ Popolazione dello studio e dati preoperatori	Pagina 69
○ Dati operatori	Pagina 71
○ Risultati	Pagina 73
○ Discussione	Pagina 83
○ Conclusione	Pagina 89
- Elenco delle figure e le tabelle	Pagina 90
- Bibliografia	Pagina 93

INTRODUZIONE

Più di 13 milioni di persone negli Stati Uniti sono affetti da una coronaropatia, la maggior parte delle quali caratterizzate da una malattia multivasale, che necessita un trattamento chirurgico tramite un by-pass aortocoronarico(1).

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di mortalità nei paesi sviluppati; negli USA infatti il 39,4% dei decessi è riconducibile ad un accidente cardiovascolare e, nello specifico, nel 54% dei casi a coronarosclerosi e nel 18% a stroke (2).

Questi valori possono essere correlate ai principali fattori di rischio oppure alla terapia medica e chirurgica(3).

È dunque importante da parte del chirurgo, una valutazione attenta del rischio operatorio globale del paziente, tenendo conto anche di altre eventuali patologie associate non cardiovascolari che possono influenzare la prognosi a breve e lungo termine, la cui scelta non è così semplice e standardizzabile.

La rivascolarizzazione miocardica è la procedura chirurgica più frequente in cardiocirurgia(3). Più di 150,000 interventi di CABG (Coronary artery Bypass Graft)vengono eseguiti in tutto il mondo ogni anno dal 1990 ad oggi(4). La tecnica chirurgica tradizionale per l'esecuzione di questa tipologia di interventi prevede l'utilizzo della macchina cuore – polmoni detta anche By-pass Cardio – polmonare. Questo tipo di tecnica è stata utilizzata per la prima volta con successo nel 1953 da H. Gibbon in un intervento di chiusura del difetto interatriale; il suo utilizzo invece negli interventi di rivascolarizzazione miocardica è iniziato dal 1960 in poi(5).

Ci sono tanti effetti fisiopatologici che sono associati alla macchina cuore-polmonare, come per esempio la comparsa di trombocitopenia, l'attivazione dei “ complement factors”, l'immunosoppressione ed una risposta infiammatoria generalizzata. Ad essi vanno poi aggiunti i fattori di rischio chirurgici nel collegamento del paziente alla macchina cuore – polmoni stessa.

Infatti la manipolazione di un'aorta ascendente sclerotica durante la cannulazione e le procedure di clampaggio sia parziale che totale possono dare origine a fenomeni embolici e/o veri propri stroke.

Vista la possibilità della comparsa di tali effetti collaterali, che possono incidere anche molto sulla mortalità e sulla morbidità della popolazione sottoposta ad interventi di rivascolarizzazione, con un notevole aumento degli indici di rischio e dei costi effettivi/paziente, si è deciso di sviluppare una tecnica chirurgica alternativa, che permettano di evitare tali complicanze. E' così che è nata la chirurgia coronarica a cuore battente, senza utilizzo della circolazione extracorporea (OFF-Pump Coronary artery by-pass graft- OPCABG) (5).

La procedura off-pump permette di avere diversi vantaggi tecnici: innanzitutto la riduzione dei tempi operatori, venendo a mancare il tempo utilizzato per il collegamento del paziente alla circolazione extracorporea ma, fattore ancora più importante, è la possibilità di effettuare tale tipologia di interventi senza “manipolare” l'aorta, evitando la procedura di cannulazione della stessa. Inoltre, se alla chirurgia off-pump si aggiunge una rivascolarizzazione utilizzando condotti solo arteriosi, si riesce ad evitare anche il clampaggio parziale e quindi si riduce ancor di più la possibilità di fenomeni embolici.

L'altra faccia della medaglia però prevede che tale tecnica necessita di chirurghi che la utilizzano con una certa esperienza, un'attenta selezione dei casi (pazienti emodinamicamente stabili, lesioni coronariche accessibili, graft utilizzabili in ottime condizioni) e soprattutto ricordare che non è assolutamente scevra da rischi anch'essa.

Gli episodi ischemici possono essere anche dovuti ad grassosi e/o gassosi.

Ci sono diverse evidenze che hanno mostrato come all'esame Color-Doppler vi sia una percentuale inferiore di embolie nelle procedure di off pump, con riduzione degli accidenti cerebro-vascolari od anche solo del decadimento cognitivo.

Altri studi invece non riportano tale differenza, affermando che non esiste alcun dato statistico a favore dell'una o dell'altra procedura.

Anzi, alcuni studi hanno dimostrato che le procedure di "lussazione" del cuore durante l'OPCAG per raggiungere le coronarie della parete postero-inferiore può causare ipoperfusione cerebrale e conseguente comparsa di lesioni cerebrali temporanee o finanche al vero e proprio stroke ischemico(6).

Allo stesso modo l'emodiluzione, l'abbassamento dei valori di ematocrito, che sono caratteristici della circolazione extracorporea, così come una pressione di perfusione media non adeguata possono influenzare la comparsa di eventi neurologici post- operatori.(7)

Una quota non trascurabile, fra il 15- 20% degli ictus ischemici clinicamente manifesti ha origine cardioembolica.L'incidenza di eventi ischemici cerebrali è tuttavia probabilmente più elevata essendo non trascurabile il numero di episodi clinicamente silenti non evidenziati mediante metodiche strumentali (TC - RM).

In questo studio si andrà a valutare la relazione tra alcuni fattori di rischio pre - operatori e le complicanze neurologiche post- operatorie nei pazienti sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione miocardica presso il nostro Centro dal Gennaio 2007 fino a Dicembre 2011, sia con tecnica off-pump che tradizionale.

CAPITOLO 1

INDICAZIONI ALLA RIVASCOLARIZZAZIONE MIOCARDICA

Nonostante la chirurgia coronarica vanti una storia più che trentennale ed il numero di pazienti che necessitano di tale trattamento sia in continuo aumento, raggiungendo circa 300,000 casi annui negli Stati Uniti e circa 20,000 nel nostro paese, le indicazioni alla chirurgia coronarica rappresentano ancora oggi uno dei capitoli più controversi delle Scienze cardiologiche(8,9).

Agli inizi degli anni Settanta il by-pass aortocoronarico rappresentava una forma di terapia utilizzabile solo nei casi refrattari a terapia medica a dosi massimali. I progressi delle tecniche chirurgiche ed anestesologiche ed in particolar modo delle metodiche di protezione miocardica, portarono successivamente all'estremo opposto per cui la chirurgia sembrò essere l'unica terapia valida per i pazienti con angina.

Successivamente, la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci quali gli ACE-inibitori, i calcio antagonisti, i trombolitici, gli antiaggreganti e soprattutto i B-bloccanti e l'avvento di nuove tecniche di cardiologia interventistica, quali angioplastica transluminale(10)e l'impianto di Stent, hanno moderato l'entusiasmo iniziale per le indicazioni alla chirurgia.

Durante gli anni novanta(11) infine, la chirurgia ha confermato il suo ruolo fondamentale nella terapia della cardiopatia ischemica grazie al continuo perfezionamento delle tecniche operatorie, all'impiego della perfusione normotermica, della cardioplegia ematica(12) e della rivascolarizzazione a cuore battente(13). Inoltre l'impiego di condotti arteriosi, che hanno dimostrato un'eccellente pervietà anche a distanza di molti anni, ha fatto sì che molti più pazienti affetti da cardiopatia ischemica venissero indirizzati

alla rivascolarizzazione chirurgica, nell'ottica di una costante riduzione degli episodi di recidive.

L'indicazione chirurgica è posta in base ad una serie di criteri clinico-angiografici che permettono di predire con discreta approssimazione un possibile esito infausto qualora l'intervento non venisse effettuato: essa, pertanto, è meno controversa per le patologie più gravi quali l'angina post - infartuale o la stenosi del tronco comune, mentre può restare controversa nell'angina stabile o nella cardiopatia ischemica asintomatica (14).

L'indicazione o la controindicazione all'intervento sono in definitiva il risultato di un'accurata valutazione clinica ed anatomico- funzionale che tiene conto di una serie di parametri sintomatologici obiettivi e strumentali. *L'esame coronarografico* resta l'indagine primaria al fine di conoscere l'anatomia delle lesioni coronariche ed esso va associata la valutazione di numerosi altri parametri quali l'età del paziente, il sesso, la superficie corporea, la sintomatologia, la distanza di tempo intercorsa da un pregresso infarto miocardico, il riscontro anamnestico di un pregresso intervento cardiocirurgico, eventuali patologie cardiache associate ad eventuali patologie extracardiache(15, 16).

In conclusione può affermarsi che l'indicazione alla rivascolarizzazione chirurgica delle coronarie si pone dopo aver concluso un iter diagnostico che deve valutare le condizioni generali del paziente, le condizioni del ventricolo sinistro e le condizioni del circolo coronarico. Relativamente alle condizioni generali del paziente è fondamentale un'accurata valutazione dei sintomi ed in particolare dell'angina: in tale senso vanno considerati il numero di episodi, la soglia di insorgenza ed in particolare l'eventuale aggravamento nel corso del tempo. La presenza di gravi patologie d'organo o sistemiche aumenta il rischio operatorio e condiziona in modo sensibile il risultato a distanza. Il paziente con cardiopatia ischemica presenta in

generare una positività anamnestica per i fattori di rischio dell'aterosclerosi e la loro individuazione preoperatoria è fondamentale sia per stabilire il rischio chirurgico che per praticare la prevenzione secondaria dopo l'intervento.

L'indicazione ad una rivascolarizzazione chirurgica può essere richiesta in tre momenti diversi della cardiopatia ischemica che possono essere rispettivamente definiti: (17)

- Ischemia
- Infarto
- Post – infarto

La fase dell'ischemia che può verificarsi sia in un miocardio integro che in un cuore con progresso infarto, si manifesta con un quadro sintomatologico complesso e si riassume semplicemente nel termine "Angina". Relativamente a tale parametro la fase ischemica può distinguersi in tre forme che sono rispettivamente quella dell'angina stabile, dell'angina instabile e dell'angina silente.

Le indicazioni alla rivascolarizzazione chirurgica nell'angina stabile possono distinguersi in assolute e relative a seconda che vi sia una prevalenza di consensi oppure una controversia di pareri. Le indicazioni che vengono definiti assolute sono le seguenti: (17)

- Stenosi > al 50% del tronco comune.
- Stenosi > al 70% dei tre vasi coronarici con funzione ventricolare depressa.
- Presenza di angina refrattaria alla terapia medica in presenza di

stenosi vasali > 70% associate a patologia valvolare ad indicazione chirurgica.

Le indicazioni alla terapia chirurgica in pazienti con angina stabile rappresentano ancor oggi motivo di dibattito e vengono pertanto classificate come *Indicazioni Relative*. Esse sono rappresentate da: (17)

- Lesioni trivasali o bivasali con dominanza sinistra e con buona funzionalità del ventricolo sinistro.
- Lesioni trivasali o bivasali a dominanza sinistro con frazione eiezione del ventricolo sinistro < 30%, ma con dimostrazione strumentale di aree ipocinetiche che risultano però a vitalità miocardica conservata.
- Lesioni bivasali con coinvolgimento del tratto prossimale dell'arteria discendente anteriore.
- Lesioni mono - bivasali giudicate ad alto rischio dall'emodinamista o recidive ad angioplastica transluminale.
- Lesioni coronariche significative, trattabili con angioplastica e/o terapia medica, ma che per scelta del paziente vengono trattate chirurgicamente.

L'indicazione chirurgica dell'angina stabile tiene comunque conto di una serie di considerazioni clinico- angiografiche e logistiche quali per esempio l'esperienza degli Emodinamisti in angioplastiche plurime ed impianto di Stent o l'esperienza del team chirurgico in rivascolarizzazioni con condotti arteriosi. (17)

L'indicazione chirurgica con criterio di urgenza in pazienti con angina instabile viene comunque posta nei seguenti casi: (17)

- Lesioni critiche del tronco comune
- Malattia trivasale con lesione critica prossimale dell'arteria discendente anteriore
- Lesioni trivasali con ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro.
- Nei pazienti con angina silente, che vengono studiati con indagini strumentali per quanto concerne l'aspetto funzionale e con coronarografia per quanto concerne l'aspetto morfologico, le indicazioni alla rivascolarizzazione chirurgica si valutano in base ai parametri descritti per l'angina stabile(17).

Allo stato attuale infine, l'indicazione alla rivascolarizzazione chirurgica nel corso di infarto acuto e/o nel post- infarto precoce è stata riportata nelle seguenti condizioni: (17)

- Pazienti degenti in ospedale o comunque in circostanza per le quali è possibile procedere all'intervento entro le prime ore dall'inizio della sintomatologia.
- Angina postinfartuale in pazienti con lesioni critiche del tronco comune.
- Angina postinfartuale in pazienti con lesioni critiche trivasali o bivasali con interessamento dell'arteria discendente anteriore nel suo tratto prossimale
- Allergia o controindicazione ai comuni trombolitici
- Complicanze acute o fallimento della rivascolarizzazione percutanea
- Shock cardiogeno refrattario alla terapia medica

CAPITOLO 2

TECNICHE DI RIVASCOLARIZZAZIONE MIOCARDICA⁽¹⁷⁾

Gli interventi di rivascolarizzazione miocardica sono la più frequente prestazione offerta dagli attuali centri di cardiocirurgia.

Lo sviluppo di tecniche alternative quali angioplastica coronarica, l'endoarterectomia e l'uso di Stent hanno comportato un progressivo cambiamento nel profilo clinico dei pazienti inviati all'intervento cardiocirurgo. Essi sono infatti sempre più anziani, con una funzione ventricolare sinistra più compromessa e con frequenti patologie associate. Il costante aumento del rischio operatorio, la ricerca di risultati immediati ed a medio – lungo termine sempre più soddisfacenti, hanno comportato alla sperimentazione di tecniche chirurgiche sempre meno traumatizzanti.

L'obiettivo della rivascolarizzazione chirurgica del miocardio è quello di stabilire un flusso ematico distalmente all'ostruzione che sia compatibile con le richieste.

I benefici dell'intervento derivano dalla conservata pervietà e funzione del condotto impiegato. Le caratteristiche fondamentali che si richiedono ai condotti attualmente usati sono la biocompatibilità, la facile reperibilità, la lunghezza adeguata e soprattutto il mantenimento di un buon flusso ematico nel tempo.

2.1 Condotti utilizzati⁽¹⁷⁾

Ad oggi i condotti utilizzati nella rivascolarizzazione coronarica possono essere divisi in biologici (autologhi ed eterologhi) e protesici. Nella grande maggioranza dei casi vengono usati condotti biologici autologhi (autoinnesti o autograft). Le esperienze descritte nella letteratura mondiale con uso di condotti biologici eterologhi o materiale protesico sono rare ed i risultati non sono soddisfacenti.

i condotti biologici autologhi più comunemente usati sono la vena safena, l'arteria mammaria interna, l'arteria radiale ed infine l'arteria gastroepiploica destra. La vena safena autologa rappresenta ancor oggi il condotto di prima scelta per la grande maggioranza dei centri di cardiocirurgia ed essa è stata anche il primo condotto ad essere usato nella chirurgia coronarica perché offre una lunghezza sufficiente per una rivascolarizzazione miocardica completa, un calibro adeguato ed facilmente reperibile. A distanza di cinque anni dall'intervento la sua pervietà è paragonabile a quella dell'arteria mammaria interna .

La pervietà di un by-pass aortocoronarico in vena safena autologa è influenzata da variabili relative al chirurgo, alla vena, all'arteria coronarica sede dell'impianto ed al paziente. L'impatto di ciascuno di questi fattori varia in rapporto alla distanza di tempo intercorso dall'intervento.

La diffusione della malattia degenerativa che interviene sui graft venosi nel corso dei 5-10 anni postoperatori e l'aumento delle possibilità di chiusura del graft stesso ai controlli angiografici, con il rischio di un nuovo episodio ischemico, hanno portato nel tempo alla ricerca di condotti che potessero dare delle garanzie maggiori.

Figura2.1

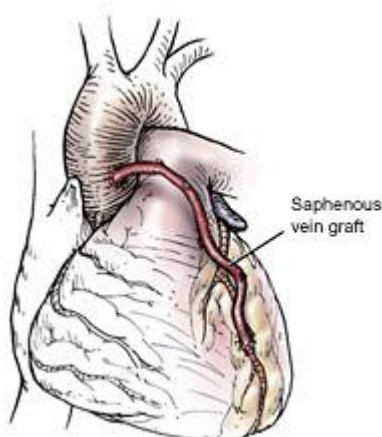
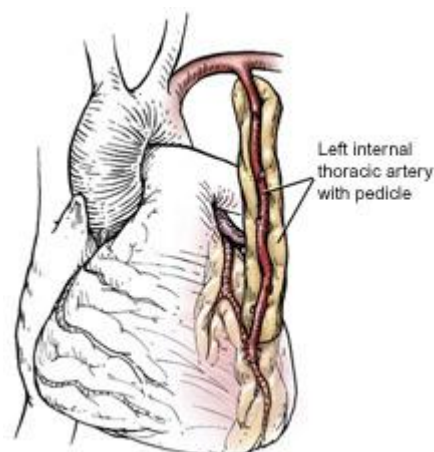


Figura 2.2



La descrizione della tecnica chirurgica e l'iniziale esperienza con l'uso dell'arteria mammaria interna quale condotto nella rivascolarizzazione miocardica introdotto da Green nel 1970, insieme all'uso dell'ingrandimento ottico descritto dallo stesso Autore, rappresentano pietre miliari nella storia della chirurgia coronarica.

L'arteria mammaria è un ramo dell'arteria succlavia, decorre lungo lo sterno e si divide distalmente in due rami: la epigastrica superiore e la muscolo-frenica. Essa può essere prelevata unitamente al suo peduncolo che comprende la fascia endotoracica, il grasso, le due vene satelliti ed il muscolo oppure può essere scheletrizzata ed isolata dai tessuti circostanti. Il prelievo di una o ambedue le mammarie riducendo l'apporto ematico allo sterno può incrementare le deiscenze sternali, specie in pazienti obesi, diabetici o con broncopatia cronica ostruttiva. Nei pazienti diabetici o comunque a rischio di deiscenza sternale è consigliabile il prelievo di una sola mammaria.

L'impiego della mammaria guadagnò negli anni Ottanta una rapida popolarità e diffusione quale condotto preferenziale sulla discendente anteriore riservando la safena alle altre arterie. Negli anni Novanta si è ulteriormente espansa con l'impiego di ambedue le arterie mammarie interne.

Mills in un caso in cui l'aorta ascendente era tanto calcifica da non poter essere clampata, impiegò la mammaria sinistra lasciandola in situ e la mammaria destra anastomizzata prossimalmente alla sinistra come graft libero. Per raggiungere le arterie coronarie posteriori (le ottuse marginali e gli ultimi rami della coronaria destra) Tector nel 1994 descrisse la tecnica dell'anastomosi a T tra la destra usata come graft libero e la sinistra usata

come graft in situ.

Quando non è possibile usare né la vena safena né l'arteria mammaria interna oppure quando si vuole ottenere una rivascolarizzazione miocardica completamente arteriosa può essere indicato l'uso dell'*arteria gastro – epiploica*.

Pym e Suma, descrissero nella prima metà degli anni Ottanta l'uso dell'arteria gastroepiploica destra nella rivascolarizzazione miocardica: essa rappresenta uno dei due rami terminali della gastroduodenale essendo l'altro ramo la pancreatica duodenale superiore. La gastroduodenale origina nel 75% dei casi dall'arteria epatica comune; negli altri casi può originare dal tronco celiaco o dall'arteria epatica destra o sinistra. La gastroepiploica destra si dirama dalla gastroduodenale a livello del piloro ed, inserita nel grande omento, corre lungo la grande curvatura dello stomaco dando rami collaterali all'omento ed allo stomaco stesso. Il suo diametro interno è di circa 1,5 mm e la sua lunghezza (dai 16- 25 cm) è tale da raggiungere la coronaria destra nel 97% dei casi e la discendente anteriore nell'88%. Istologicamente è simile alla mammaria sinistra e la capacità del suo endotelio di produrre EDRF e prostaciclina fa predire una pervietà maggiore rispetto ai graft venosi.

Dati sui risultati a distanza dei by-pass aortocoronarici confezionati con l'arteria gastroepiploica riportano una pervietà media da 16- 60 mesi pari al 79%.

Nel 1971 Carpentier descrisse l'uso dell'*arteria radiale* non dominante quale condotto alternativo nella rivascolarizzazione miocardica. L'arteria radiale origina al di sotto dell'aponeurosi brachiale. Essa si porta sul margine laterale dell'avambraccio e decorre al di sotto del muscolo brachioradiale accompagnata dalle due vene comitanti in un tessuto areolare grasso.

L'alta incidenza di spasmi cui quest'arteria può andare incontro dopo l'impianto ne ha ritardato la diffusione fin quando la disponibilità di farmaci efficaci e la buona pervietà a distanza ne hanno facilitato impiego.

Istologicamente l'arteria radiale si differenzia dalla mammaria in quanto è dotata di una tunica media significativamente più spessa. Ciò giustifica la sua più alta risposta ad agenti vasocostrittori: essa comunque si dilata facilmente se immersa in una soluzione contenente calcio antagonisti.

Presupposto indispensabile per eseguire un bypass aortocoronarico è che il letto a valle del vaso recipiente sia tale da poter accogliere il flusso di sangue portato dal condotto impiantato senza creare eccessive resistenze. La pervietà a distanza di un by-pass aortocoronarico dipende inoltre dall'assenza di lesioni aterosclerotiche a livello dell'anastomosi distale.

La via di aggressione chirurgica più frequentemente usata nella chirurgia coronarica è la sternotomia mediana perché permette la completa esposizione del cuore e la possibilità di raggiungere tutti i rami coronarici. Essa può essere usata sia quando si opera in circolazione extracorporea che quando si opera a cuore battente.

Nel tentativo di ridurre sempre di più l'estensione delle cicatrici, il danno estetico e la convalescenza ospedaliera, è nata la chirurgia coronarica mininvasiva: le incisioni variano da una minitoracotomia sinistra o destra, anteriore o laterale, una minilaparotomia sottoxifoidea mediana o laterale, una minincisione trans-sternale.

Nella grande maggioranza dei casi la chirurgia coronarica mini- invasiva viene eseguita a cuore battente, in videoscopia per l'isolamento dell'arteria mammaria e speciali stabilizzatori per immobilizzare ed arrestare il flusso nell'arteria da rivascolarizzare.

Le anastomosi tradizionali vengono eseguiti su tratti di arterie coronariche possibilmente liberi da lesioni aterosclerotiche e con letto a valle esente da ostruzioni significative e con calibro superiore a 1,5 mm. La coronaria destra viene rivascolarizzata se è dominante: se l'ostruzione è prossimale, la sede di anastomosi può essere immediatamente prima della biforcazione (Crux); se invece questa sede è malata, si può impiantare il by-pass sul ramo interventricolare posteriore od un postero-laterale. Nei casi in cui questi rami sono di piccolo calibro o diffusamente malati, si può eseguire l'anastomosi sul ramo più grande del margine acuto. La sede preferita per le anastomosi sulla discendente anteriore è in genere fra terzo medio e terzo distale, là dove l'arteria ha un decorso epicardico. Si evita, per quanto possibile, di isolare l'arteria circonflessa nel solco atrio-ventricolare. Stenosi di questo vaso vengono trattate impiantando i by-pass sui rami ottusi marginali subito distalmente alle ostruzioni.

L'ordine che generalmente viene seguito nella confezione delle anastomosi distali dipende dai tipi di condotti usati. Nella rivascolarizzazione venosa, la prima arteria ad essere bypassata è la destra e poi in senso antiorario le arterie del sistema sinistra, essendo l'ultima la discendente anteriore. Se si procede ad una rivascolarizzazione mista, prima si eseguono le anastomosi in vena e poi quelle in arteria, ed anche in questo caso l'ultima anastomosi ad essere eseguita è quella sulla discendente anteriore.

Le anastomosi tra condotto e coronaria possono essere termino-laterali, termino-terminali o latero-laterali: le termino-laterali sono le più comuni mentre le latero-laterali si impiegano per i by-pass sequenziali.

Le anastomosi latero-laterali si suddividono in anastomosi parallele e anastomosi incrociate. Nel primo caso il condotto viene anastomizzato parallelamente all'arteria, nel secondo caso l'asse del condotto è disposto a

più o meno 90° rispetto all'asse della coronaria.

I sostenitori di una completa rivascolarizzazione miocardica usando solo condotti arteriosi propongono l'uso di anastomosi a T tra le arterie mammarie. La chirurgia coronarica tradizionale prevede un tempo delle “anastomosi distali” a cuore fermo ed un tempo dell'anastomosi prossimali” a cuore battente con l'impiego di un angiostato tangenziale ad esclusione parziale. Le anastomosi prossimali possono essere eseguite sull'aorta ascendente o in particolari casi su un'altra arteria ad alto flusso, su condotti arteriosi in sito o su condotti anastomizzati prossimalmente all'aorta. Le anastomosi prossimali vengono eseguite praticando sull'aorta ascendente incisioni lineari oppure aperture circolari con il bisturi o con speciali strumenti.

2.2 ON – PUMP / OFF – PUMP

Gli interventi di rivascolarizzazione coronarica possono essere eseguiti con o senza impiego della circolazione extracorporea, ossia fermando o non fermando il cuore durante l'intervento cardiocirurgico.

2.2.1 - Introduzione alla circolazione extracorporea (CEC)

L'idea della circolazione extracorporea è giustamente attribuita al dottor John Heyshman Gibbon Jr. (1903-1973) che discendeva da una famiglia di medici e lavorava insieme al dottor Churchill alla Harvard Medical School. Il dottor Gibbon pensò di sviluppare una macchina cuore polmone e passò i successivi 20 anni cercando di raggiungere, con sua moglie, Mary Hopkinson, questo obiettivo. Il primo modello di macchina cuore-polmoni fu costruito nel 1949 nei laboratori della International Business Machine (IBM). All'epoca Gibbon era capace di mantenere in circolazione extracorporea dei piccoli cani con una mortalità del solo 10% e nel 1951 fu costruita una macchina per uso clinico.

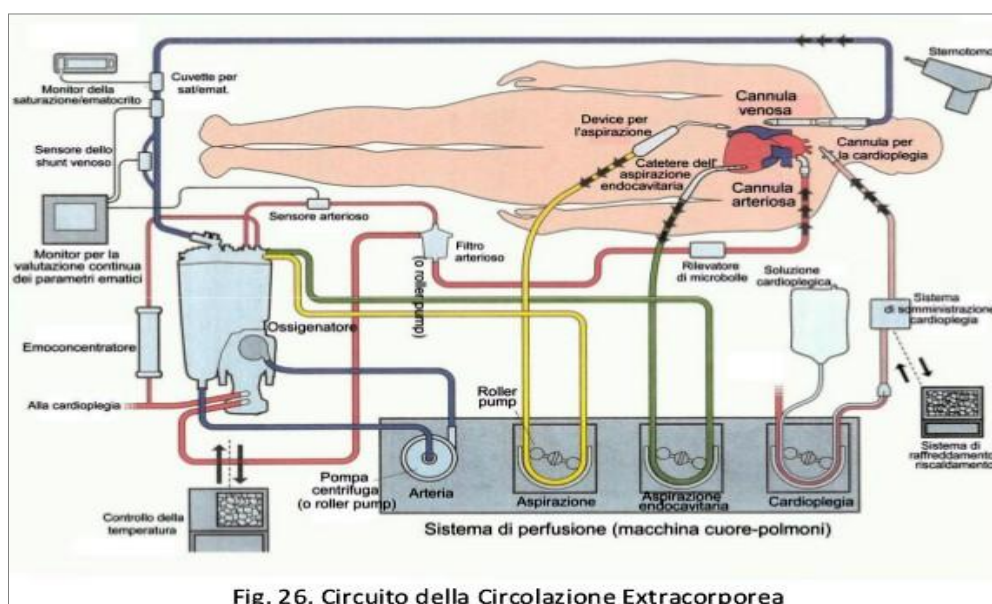
Nel 1953 usando il Modello II fu possibile chiudere con successo, per la prima volta nella storia, un difetto interatriale in circolazione extracorporea.

La Macchina cuore - polmone è un apparecchio elettromedicale che garantisce la propulsione del sangue e la sua ossigenazione durante interventi cardiocirurgici, sostituendo temporaneamente le funzioni cardio-polmonari.

Lo scopo della circolazione realizzata artificialmente è duplice: ottenere un campo operatorio esangue ed immobile, ma, nello stesso tempo, mantenere in vita il paziente e vitali gli organi, garantendo l'irrorazione da parte della circolazione sistemica, l'ossigenazione dei tessuti e l'eliminazione dell'anidride carbonica. Attraverso il bypass cardio-polmonare (CEC) si riesce ad escludere il circolo cardiaco funzionale, deviando il sangue dalle vene cave direttamente in aorta, mentre all'interno del circuito extracorporeo avvengono gli scambi gassosi e la regolazione dei parametri idroelettrolitici e dell'equilibrio acido-base.

Solitamente il sangue, attraverso le cannule che sono disposte nella vena cava superiore ed inferiore (e/o in atrio destro), è drenato per gravità alla pompa cuore-polmoni, viene pompato con pompe centrifughe o roller attraverso il polmone artificiale (ossigenatore a membrana) e, poi nella circolazione arteriosa sistemica attraverso una cannula arteriosa che viene posizionata sull'aorta ascendente

Figura 2.3



Nel tempo, si è presentata la necessità di un raffreddamento o un riscaldamento durante il passaggio extracorporeo del sangue, nel caso per esempio di interventi più complessi, ed è stato inserito nel circuito, in particolare nell'ossigenatore, uno scambiatore di calore regolato da termocircolatori.

Alcune volte, nell'impossibilità di cannulare l'aorta e/o l'atrio destro e le vene cave, è stato reso necessario l'utilizzo di altre vie periferiche per l'uso della CEC (vene ed arterie femorali o altre arterie e vene disponibili), come nei casi quando non è tecnicamente possibile cannulare le vie centrali, o nelle emergenze con l'utilizzo della CEC prima di aprire il torace, per effettuare l'intervento oppure per l'utilizzo del solo ossigenatore (E.C.M.O.).

Sono presenti inoltre dispositivi di aspirazione, che usualmente vengono utilizzati con pompe roller, ed aspirano il sangue ed i gas dalle camere cardiache aperte.

Questi possono essere utilizzati durante il clampaggio aortico come vent ventricolare e dopo il clampaggio aortico come vent per l'aria.

Il sangue poi arriva nel cardioto, dal quale attraverso un filtro arriverà nella riserva venosa e successivamente nell'ossigenatore.

Un sistema di cardioplegia e/o di perfusione coronarica viene utilizzato attraverso un'altra pompa roller per la gestione del sangue o della soluzione cardioplegia nelle arterie coronarie, nel root aortico, e nel seno coronarico. Questo circuito include anch'esso uno scambiatore di calore e solitamente una linea di ricircolo che arriva dal campo.

Una sorgente di ossigeno, aria ed alcune volte anche anidride carbonica con flussometri e miscelatori apportano gas all'ossigenatore, alcune volte anche attraverso gas anestetici. La temperatura dell'acqua deriva da un termocircolatore dotato di un display dal quale si può regolare la temperatura

della cardioplegia e quella da fornire al paziente, e che viene somministrata allo scambiatore di calore. Un numero di filtri variabile (macro e microporoso) sono spesso inseriti in vari siti del circuito: nel cardioto, riserva venosa, ossigenatore e sulla linea arteriosa. Sono presenti anche dei raccordi collegati a dei trasduttori, che permettono di misurare le pressioni (pre e post ossigenatore) in vari siti, permettono la misurazione della pressione della cardioplegia all'interno delle coronarie e quella della linea arteriosa (dopo la pompa ma prima del filtro arterioso).

Se si utilizza invece una pompa centrifuga, il flussimetro deve essere incluso nella linea arteriosa di uscita. Nel circuito esistono dei dispositivi di sicurezza e di monitoraggio: trappola per bolle che è integrata al filtro arterioso al quale è collegata una linea di spurgo che sfocia nel cardioto e quindi nella riserva venosa; una linea di bypass che gira intorno al filtro arterioso nel caso quest'ultimo si ostruisse; un rilevatore di bolle sulla linea arteriosa; un allarme di basso livello e una valvola che permette di fermare la pompa nel caso ci sia poco livello per evitare un'embolia gassosa massiva.

Un emoconcentratore o un ultrafiltratore, se necessario è talvolta inserito tra la linea arteriosa e quella venosa o il cardioto.

- Gestione dell'eparinizzazione

L'introduzione di cannule o device all'interno delle cavità cardiache e/o del sistema cardiocircolatorio deve essere preceduta da un'adeguata anticoagulazione, per evitare la formazione di coaguli. A tale scopo viene utilizzata l'Eparina (3 mg/kg) infusa in una via venosa centrale o direttamente in atrio destro.

L'efficacia dell'anticoagulazione è evidenziata, dopo 3 minuti dalla fine della somministrazione dell'eparina, con un semplice test, l'ACT (Activated Clotting

Time), eseguibile in sala operatoria dal perfusionista o dall'anestesista. Il valore dell'ACT, prima dell'avvio e durante tutta la CEC, deve essere > 400 sec. Alcuni suggeriscono di raggiungere livelli di ACT > 480 sec.

Alla fine dell'intervento chirurgico, dopo la decannulazione, l'attività anticoagulante dell'eparina viene annullata mediante la somministrazione di Protamina. Anche in questo caso risulta utile la conferma dell'ACT.

- Cannulazione arteriosa

Le cannule arteriose hanno la funzione di connettere la linea di rientro arterioso al sistema arterioso del paziente. Esistono vari tipi di cannule arteriose, alcune sono inserite in aorta ascendente ed hanno la punta angolata verso destra, altre sono dritte ed affusolate, ed altre ancora hanno un piccolo sistema di fissaggio (flangia) che previene l'inserzione eccessiva della cannula nell'aorta. Se si utilizzano flussi elevati attraverso questa cannula, si va incontro a: elevati gradienti pressori, elevata velocità del flusso (jet), turbolenza e cavitazione.

La caratteristica fondamentale delle cannule arteriose è il loro indice di performance (rapporto tra gradiente pressorio e diametro esterno a qualunque flusso).

La porzione prossimale della cannula deve essere la più corta possibile in modo da garantire la sicurezza; la cannula deve essere inoltre il più grande possibile in modo da diminuire il gradiente pressorio. Anche in queste cannule le punte in metallo o plastica dura garantiscono un rapporto tra diametro interno e diametro esterno ottimale. (Tab. 3)

Un gradiente pressorio superiore a 100 mm Hg è stato associato a forte emolisi e grave denaturazione proteica.

Inizialmente la cannulazione arteriosa era fatta attraverso l'arteria femorale o iliaca, successivamente la cannulazione prescelta è stata quella sull'aorta

ascendente. Il vantaggio risulta dalla semplicità con la quale è possibile farlo, la sicurezza della cannulazione e la possibilità di non effettuare un'incisione aggiuntiva. Il sito di cannulazione è basato sul tipo di cannula da usare, dall'intervento da fare e dalla qualità della parete aortica. Molto importante è la pressione arteriosa, se troppo alta c'è rischio di lacerazione e dissezione, perdita ematica e possibilità di fuoriuscita di sangue ad alta pressione fuori dalla cannula, se troppo bassa, l'aorta tende a collabire rendendo difficile l'incisione per la cannulazione e provocando il rischio di incidere la parete posteriore dell'aorta. Se si utilizza una cannula angolata, solitamente questa viene posizionata dirigendola verso il cuore e una volta inserita la si ruota di 180° verso l'aorta ascendente per confermarne il posizionamento all'interno del lume.

Successivamente si apre il retro della cannula facendo fuoriuscire del sangue, questo sia per eliminare l'aria contenuta all'interno di essa, sia per confermarne la posizione verificando un flusso pulsatile nella linea di pressione arteriosa, presente nella CEC, dopo averla collegata.

Vi sono molte possibili complicanze nella cannulazione del root aortico, incluso impossibilità di inserire la cannula (ostacolo dovuto a placca ateromastica, incisione troppo piccola, fibrosi della parete, pressione arteriosa troppo bassa), posizionamento intramurale, dislocazione di trombi, embolia gassosa dovuta alla cannula, incisione della parete posteriore dell'aorta, sanguinamento persistente attorno alla cannula o dopo la sua rimozione, dissezione aortica ed altre conseguenze.

- Cannulazione venosa e drenaggio

Il drenaggio venoso è accompagnato da un sistema per caduta, Per fare ciò la riserva venosa viene posizionata a circa 50 cm. di dislivello dal paziente, le linee devono essere piene di sangue (o fluido) perché l'aria renderebbe difficile l'utilizzo del sistema per caduta.

Il drenaggio venoso è determinato dalla pressione nelle vene centrali, dalla differenza tra la posizione del paziente e il livello di sangue nella riserva venosa o all'entrata della linea venosa nell'ossigenatore, la resistenza nella cannula venosa, la lunghezza della linea venosa, i raccordi e i clamp eventualmente usati.

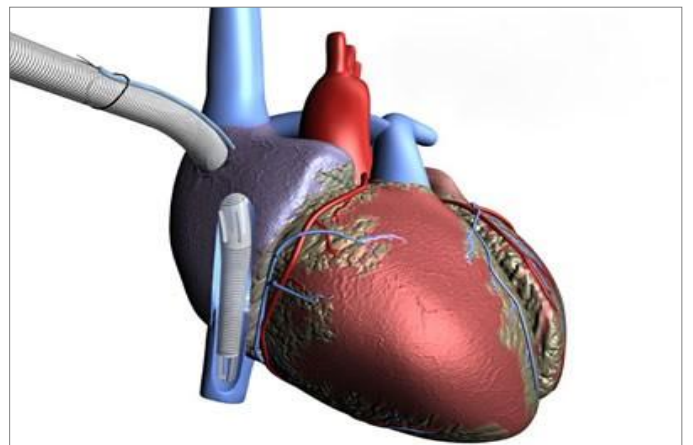
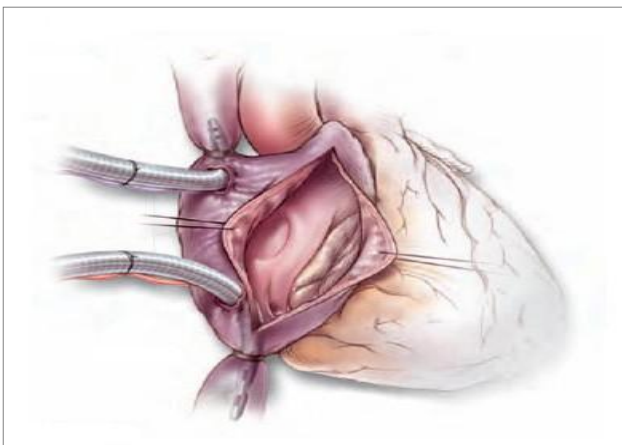
La pressione venosa centrale è influenzata dalla compliance venosa e dal volume intravascolare, che è influenzato a sua volta dal tono simpatico, dai farmaci e dall'anestesia.

Un drenaggio eccessivo, ad esempio un'aspirazione troppo elevata, comporterebbe una pressione negativa tale da causare un collassamento della parete atriale e delle vene attorno alle cannule che causerebbe una cessazione del drenaggio venoso.

Solitamente la connessione venosa per la CEC è eseguita inserendo delle cannule in atrio destro.

Sono tre gli approcci possibili per eseguire quest'operazione: bicavale, nella quale vengono inserite due cannule rispettivamente in SVC e IVC, atriale singola, e cavo-atriale, o approccio doppio- stadio.

Figura 2.4 cannulazione venose



Cardioplegia

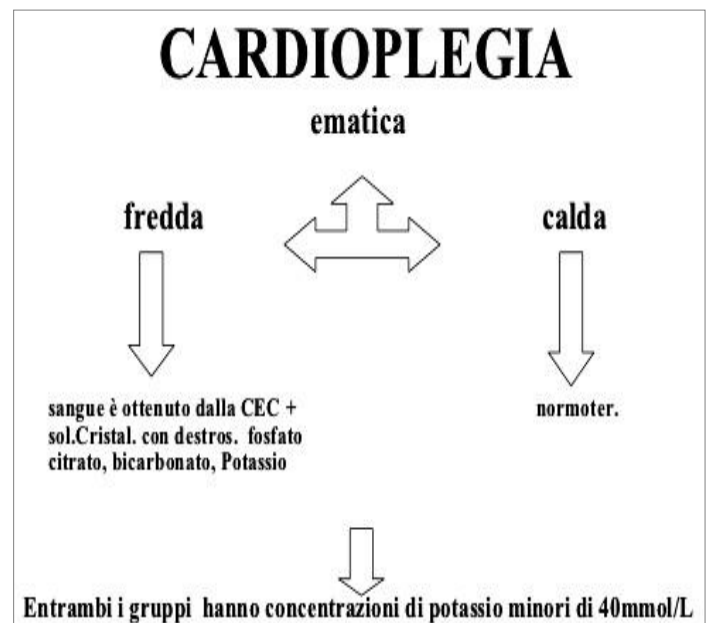
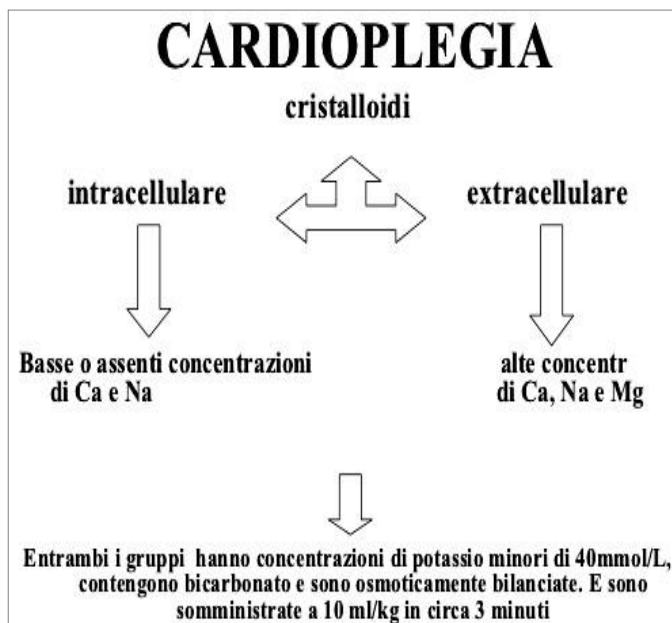
La cardioplegia, ovvero la “quiescenza elettro-meccanica”, riduce il consumo di ossigeno a livelli talmente bassi che la produzione di energia spontanea è sufficiente a garantire i processi essenziali al mantenimento della vitalità cellulare:

1. Inibendo il passaggio di Na^{++} e K^{+} attraverso la membrana plasmatica
2. Bloccando il passaggio transmembrana del Ca^{++}
3. Inibendo la liberazione del Ca^{++} dalle vescicole del RE

Rallentando il passaggio del Ca^{++} nelle vescicole e nei mitocondri al termine della contrazione

La combinazione cardioplegia - ipotermia costituisce la protezione miocardica ideale. (si ripropone di ridurre al massimo il metabolismo cardiaco e il fabbisogno di ossigeno) Assicura un cuore fermo, esangue e rilasciato, condizioni ottimali per un accurato intervento chirurgico.

- Fig. 2.5



Le soluzioni cardioplegiche contengono una grande varietà di agenti chimici che sono designati al rapido arresto del cuore ed in diastole. Esse si dividono in 2 tipi:

- Cristallobidi
- Ematiche

Vie e metodi di somministrazione della cardioplegia

➤ VIA ANTEROGRADA :

- Bulbo aortico
- Cannulazione diretta degli osti coronarici
- Cannulazione diretta dei graft

➤ VIA RETROGRADA :

- Cannulazione seno coronarico

Modalità di infusione:

- Continua
- Intermittente

- Fisiopatologia della circolazione extracorporea

Il by-pass cardiopolmonare è una procedura complessa, esso determina modificazioni fisiopatologiche in tutti gli organi dell'organismo. Molti degli effetti sono conseguenza dell'esclusione funzionale del cuore e dei polmoni, della produzione e della liberazione in circolo di molte sostanze vasoattive. I polmoni, in particolare, vero e proprio organo endocrino e principale sede di inattivazione della noradrenalina, non partecipano alla produzione e alla degradazione degli ormoni. La pompa, inoltre, eroga un determinato flusso non

pulsatile, che non è modificabile, nel suo complesso, dai normali e fisiologici meccanismi di autoregolazione. Si modificano le pressioni arteriose e venose, l'ematocrito, la viscosità del sangue, l'equilibrio acido - base e la temperatura. Si ha aumento del liquido interstiziale fino a 150 ml/kg, che deriva dal volume plasmatico ed è proporzionale alla durata del by-pass cardiopolmonare.

L'emodiluizione stessa, che ha positivi effetti per certi versi, provoca la riduzione della concentrazione, per esempio, delle proteine, con conseguente effetto sul loro potere oncotico.

Gli effetti “fisiologici” possono essere poi accentuati e stravolti dall'effetto di sostanze liberate in conseguenza di una “reazione sistemica infiammatoria” che, anche se in parte dovuta alle manovre chirurgiche, sembra essere appannaggio e soprattutto conseguenza della circolazione extracorporea. Il punto centrale di questa reazione infiammatoria sistemica è rappresentato dall'attivazione del complemento da parte del sistema fibrinolitico, a sua volta attivato dal contatto del sangue con le superfici non endoteliali.

Il sistema del complemento, comprendente circa trenta proteine plasmatiche e di membrana, funziona sinergicamente in parallelo con il sistema immunitario. La sua attivazione può verificarsi attraverso una via classica, normalmente utilizzata in presenza di immunocomplessi antigene - anticorpo, e una via alternativa, per il contatto del sangue con materiali sintetici. Le due vie alternative portano alla formazione di C₃ e di C₅, potenti, mediatori dell'infiammazione, conosciuti come anafilatossine. Le anafilatossine prodotte in seguito all'attivazione del complemento, a loro volta, attivano globuli bianchi, globuli rossi e piastrine. Tale processo determina l'attivazione dei sistemi coagulativi, la liberazione di citochine e il danno tissutale.

Le anafilatossine C₃ stimolano il rilascio d'istamina e di altri mediatori dell'infiammazione da parte dei mastociti e dei basofili, aumentando così la

permeabilità vascolare e la contrazione della muscolatura liscia. C3 può anche causare tachicardia, vasocostrizione coronarica e riduzione della contrattilità cardiaca.

C5 stimola i neutrofili circolanti (cui si lega rapidamente) all'aggregazione e all'adesione alle cellule endoteliali e la liberazione da parte dei neutrofili di radicali liberi dell'ossigeno, di proteasi citotossiche e di mediatori proinfiammatori, come le interleuchine. Le proteasi rilasciate sono in grado di danneggiare l'elastina, il collagene e la fibronectina e di distruggere le strutture extracellulari accentuando così, il danno capillare, responsabile dell'aumento del volume extracellulare. I neutrofili attivati da C5 sono sequestrati nella circolazione polmonare.

I livelli plasmatici di C3 aumentano 2 minuti dopo l'inizio della CEC e sono correlati con la durata della CEC.

La rimozione del clampaggio aortico e il riscaldamento sono caratterizzati da un ulteriore incremento dei livelli di C3, con picco massimo al termine della CEC e ritorno ai valori della norma fra le 18 e 48 ore dopo l'intervento.

I livelli di C3 sembrano essere correlati alla morbidità postoperatoria e alla disfunzione multiorgano.

Le principali citochine infiammatorie sono l'interleuchina-6, l'interleuchina-8 e il TNF-alfa (Tumor Necrosis Factor).

L'IL-6 è sintetizzata da monociti, macrofagi, cellule endoteliali e fibroblasti dopo stimolazione da parte del TNF-alfa e dell'IL-1. Essa ha un ruolo chiave nell'induzione e nel mantenimento della risposta infiammatoria, attraverso la promozione della sintesi epatica delle proteine della fase acuta (come, per esempio, quelle del complemento e della coagulazione), e nel danno ischemia/riperfusion mediato dai neutrofili.

Valori elevati di IL-6 sono stati osservati nell'immediato post - CEC e nelle 24 ore successive. Tuttavia, sembrerebbe che il principale stimolo infiammatorio alla liberazione di IL-6 sia il trauma chirurgico, mentre la CEC avrebbe un ruolo secondario.

L'interleuchina-8 è prodotta dai leucociti, dalle cellule epiteliali, dai monociti, dalle cellule endoteliali e dai fibroblasti entro 2 ore dallo stimolo infiammatorio. L'IL-8 partecipa al danno miocardico postepfusionale, aumentando l'adesione dei neutrofili al miocardio stesso. L'aumento di IL-8 si correla con l'incremento della troponina I, marker di danno miocardico.

Il TNF-alfa è una citochina proinfiammatoria, prodotta da macrofagi attivati, da mastociti e da polimorfonucleati attivati. La produzione e la liberazione di TNF-alfa da parte dei miociti possono essere cause dello stunning postCEC. Esso sembrerebbe agire inducendo l'apoptosi delle cellule miocardiche e modificando l'omeostasi del calcio a livello intracellulare, con conseguente alterazione del rapporto eccitazione/contrazione.

In conseguenza di tutto ciò, la risposta del paziente alla CEC è molto variabile e non prevedibile. Con l'eccezione dell'aumento del flusso a livello dello stomaco, dell'intestino e delle ghiandole surrenali, il flusso nei vari organi non è sostanzialmente modificato.

Un aspetto essenziale della CEC riguarda la regolazione e i meccanismi di mantenimento della funzione cerebrale. In condizioni normali, il circolo cerebrale è dotato di un meccanismo di autoregolazione per cui il flusso cerebrale è mantenuto costante per valori di pressione di perfusione oscillanti tra 50 e 150 mmHg. Non è ancora certo se in CEC tale meccanismo di autoregolazione sia mantenuto agli stessi valori di pressione di perfusione. Alcuni lavori clinici avrebbero dimostrato che l'autoregolazione cerebrale è mantenuta anche per livelli di pressione arteriosa media di 30 mmHg. Tuttavia,

altre evidenze cliniche sosterebbero che sia in normotermia che in ipotermia l'autoregolazione cerebrale necessiterebbe almeno di una pressione arteriosa media di circa 50-55 mmHg. Il problema è certamente più complesso sia perché le variazioni delle resistenze vascolari cerebrali non sono in rapporto diretto con il flusso arterioso della pompa (esse possono variare notevolmente nonostante il flusso sia costante) sia per i possibili effetti sul circolo e sul metabolismo cerebrale da parte di fattori, quali la temperatura e l'emodiluizione.

Uno dei fattori più importanti influenzanti il flusso cerebrale è certamente la temperatura. Il metabolismo cerebrale si riduce del 50% se si abbassa la temperatura del cervello di 10°C. Si parla di “accoppiamento flusso - metabolismo” che, tuttavia, sembrerebbe perdersi quando si scende al di sotto dei 27°C, con conseguente vasoparalisi cerebrale.

Per tale motivo, l'ipotermia protegge il cervello dagli effetti di un'eventuale sua riduzione del flusso. Sembra che l'effetto protettivo dell'ipotermia sia valido anche per piccole (3-5°C) riduzioni della temperatura.

L'emodiluizione riduce le resistenze vascolari cerebrali e determina un aumento del flusso ematico cerebrale, indipendentemente dalle variazioni del metabolismo cerebrale.

La PaCO_2 è uno dei più importanti regolatori della perfusione cerebrale soprattutto durante la CEC. Valori elevati di PaCO_2 (>50 mmHg) determinano un aumento del flusso ematico cerebrale. Sembra che l'autoregolazione cerebrale sia meglio conservata se la correzione della PaCO_2 nell'ambito dell'equilibrio acido - base venga fatta in alfa-stat.

- Complicanze della Circolazione Extracorporea:

Le principali complicazioni neurologiche durante la circolazione extracorporea sono rappresentate da:

- Ictus cerebrale;
- Lesione ischemica del midollo spinale; è una complicazione che si associa prevalentemente alla chirurgia dell'aorta toracica;
- Lesione dei nervi periferici; tipico è il danno meccanico ai nervi del plesso brachiale, che potrebbe essere conseguenza dell'eccessiva retrazione sternale;
- Danno ischemico cerebrale diffuso e irreversibile;
- Emorragia cerebrale;
- Disturbi più o meno transitori della cognizione (memoria, apprendimento, eccetera);
- Disturbi psichici.

Complesso è il problema degli effetti della CEC sulla funzione polmonare. Quasi tutti i pazienti presentano, nell'immediato periodo postoperatorio, una più o meno lieve alterazione della funzione polmonare. Aumenta l'acqua extravascolare negli spazi alveolari e peribronchiali, si riscontrano edema delle cellule alveolari e delle cellule endoteliali e riduzione del surfactante. Si ha alterazione dell'equilibrio ventilazione - perfusione, riduzione della compliance statica polmonare, aumento del lavoro espiratorio e delle resistenze nelle vie aeree.

L'emodiluizione, tuttavia, secondo alcuni autori, ridurrebbe il danno alveolare capillare e l'aumentata permeabilità capillare che si osserva durante la CEC.

Danni polmonari possono anche essere dovuti a microembolie polmonari. Le più frequenti complicazioni pleuro - polmonari sono comunemente riferibili a versamento pleurico, polmonite, broncospasmo, atelettasia polmonare, edema

polmonare acuto.

Di particolare importanza sono gli effetti della CEC sui componenti ematici. Essi sono principalmente dovuti al contatto tra i componenti ematici e le superfici estranee (membrane, superfici plastiche, eccetera), al traumatismo determinato dalle pompe e soprattutto dagli aspiratori.

I principali effetti riscontrati sono:

Riduzione del numero delle piastrine circolanti del 30-50%, La disfunzione piastrinica.

Le complicazioni ematologiche più importanti sono:

sanguinamento perioperatorio; coagulazione intravascolare disseminata (CID).

Gli effetti della CEC sulla funzione renale sono caratterizzati da riduzione del flusso renale e della diuresi soprattutto per CEC di lunga durata. L'emodiluizione aumenta la diuresi, riduce la creatinemia e la clearance del sodio durante la CEC e ha, quindi, un effetto protettivo sul rene. Essa, inoltre, riduce l'effetto potenziale negativo sulla viscosità del sangue provocato dall'ipotermia che, a sua volta, altera il flusso corticale renale e riduce il filtrato glomerulare.

Un danno renale può determinarsi anche per fenomeni microembolici e per l'effetto di tossine circolanti durante la CEC. Sembra, tuttavia, che il danno renale durante CEC sia principalmente correlato allo stato anatomico-funzionale renale preoperatorio.

L'insufficienza renale rappresenta una grave complicazione postoperatoria, non solo perché i prodotti della degradazione metabolica non vengono sufficientemente eliminati ma anche perché essa rende molto complessi la modulazione e la regolazione dell'equilibrio idroelettrolitico. Ciò è di fondamentale importanza in un cardiopatico che ha subito gli effetti del

sovraccarico idrico conseguenti alla CEC e la cui funzione cardiaca può essere spesso compromessa. La causa principale dell'insufficienza renale in cardiocirurgia è rappresentata da una sindrome di bassa portata e, indirettamente, la presenza di una diuresi efficiente è espressione di una portata cardiaca adeguata.

Durante l'intervento chirurgico, nei pazienti a rischio d'insufficienza renale deve essere eseguita l'emofiltrazione e bisogna porre molta attenzione al bilancio idroelettrolitico, per evitare che alla fine dell'intervento ci sia un sovraccarico di liquidi, difficili da eliminare poi nell'immediato periodo postoperatorio.

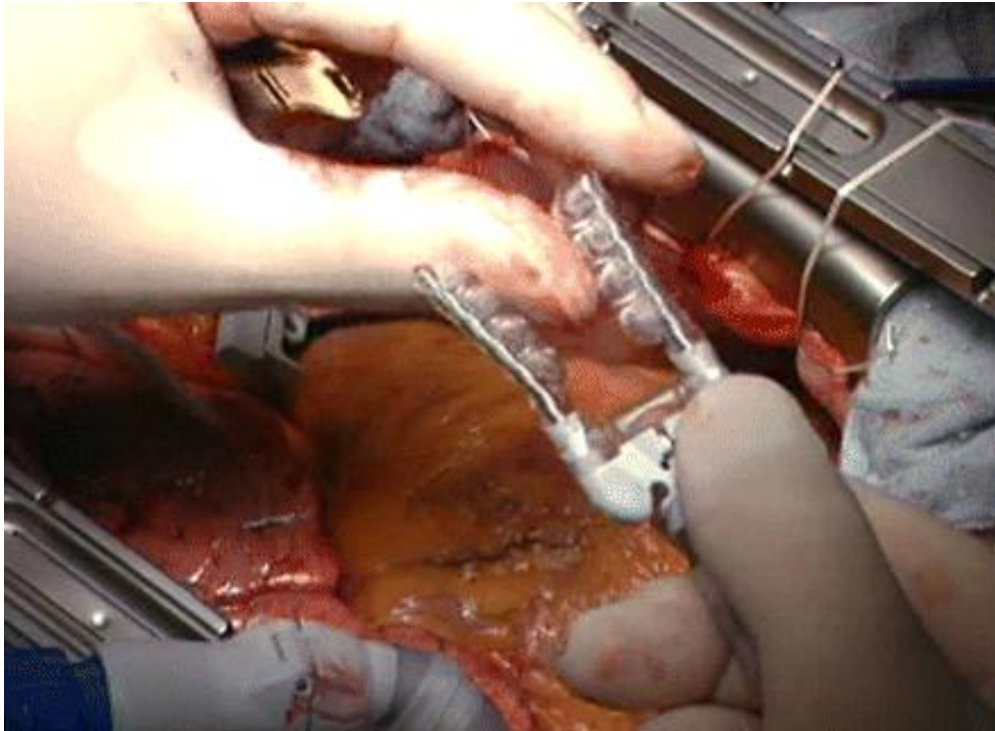
2.2.2 Tecnica OFF - PUMP⁽²⁹⁾

Il bypass aorto - coronarico può essere eseguito senza l'impiego della circolazione extracorporea e senza dover arrestare il cuore tramite cardioplegia. A seconda del numero di bypass da eseguire, può essere impiegata la sternotomia mediana longitudinale o la minitoracotomia, che fa parte delle tecniche minimamente invasive.

Dal punto di vista tecnico, nonostante il cuore continui a battere, in realtà le anastomosi coronariche vengono eseguite su coronarie il cui muscolo cardiaco sottostante viene parzialmente bloccato nel suo movimento contrattile da devices particolari, chiamati “stabilizzatori”.(figura 2.6)

Tali strumenti infatti, tramite una suzione pneumatica, tendono a stabilizzare il territorio circostante l'area della coronaria individuata per l'anastomosi, mentre il resto del muscolo cardiaco continua a contrarsi ed a funzionare normalmente, permettendo al chirurgo di lavorare su un'area cardiaca parzialmente immobile ed esangue.

Figura 2.6



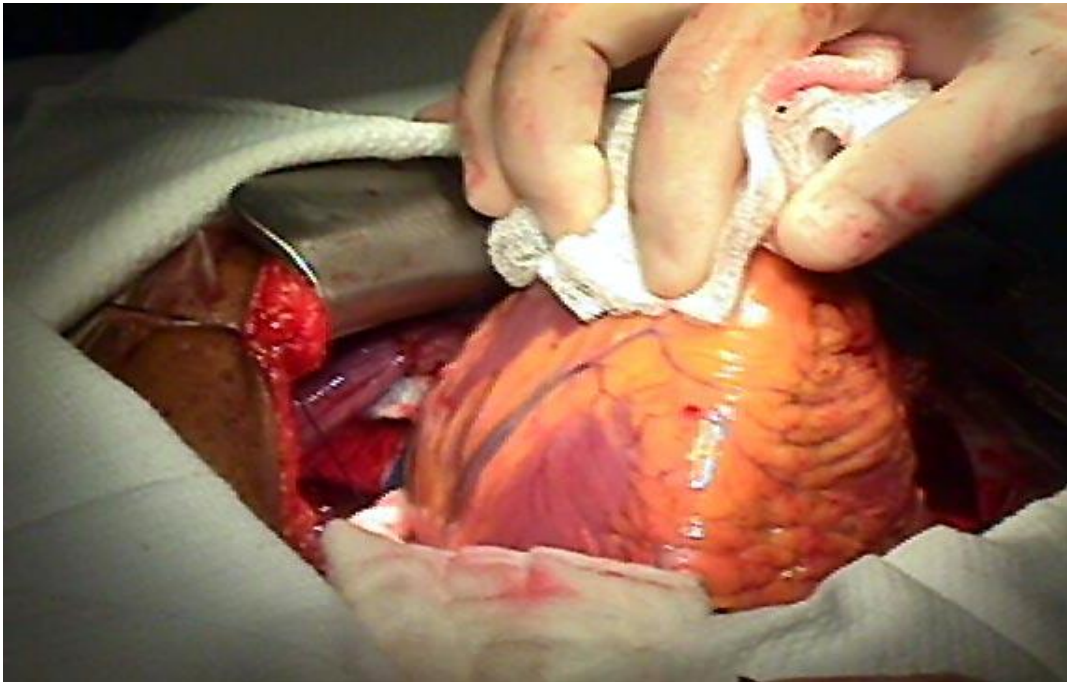
Il suo utilizzo è esteso non solo ad i vasi della parete anteriore del cuore, ma anche, tramite accorgimenti tecnici anche a tutti gli altri vasi coronarici. Tali accorgimenti, come la lussazione del cuore od il suo posizionamento, tramite fili di trazione pericardici non sono però da utilizzare in maniera spropositata.

La lussazione del cuore infatti, può causare instabilità con gravi aritmie e riduzione emodinamicamente significativa della portata cardiaca. Infatti, in questa particolare tecnica, gioca un ruolo fondamentale la stretta collaborazione fra chirurgo ed anestesista, cercando di mantenere quanto più stabile possibile l'emodinamica del paziente, la temperatura e la perfusione cerebrale.(Fig 2.7)

Un ulteriore accorgimento tecnico, volto a permettere l'esecuzione della procedura in maggiore sicurezza, è l'utilizzo degli "Shunt". Tali devices infatti vengono inseriti all'interno della coronaria nel punto stesso in cui viene eseguita la tomia per l'anastomosi, permettendo una continuità nel flusso da monte a valle della sede di anastomosi, riducendo quindi la

riduzione del rischio di alterazioni di perfusione e la possibile comparsa di aree ischemiche ed alterazioni emodinamiche.

Figura 2.7



Le critiche e perplessità principali rivolte nei confronti di tale tecnica sono:

- Maggiore difficoltà tecnica rispetto alla rivascolarizzazione a cuore fermo.
- Completezza della rivascolarizzazione più facilmente ottenibile in arresto cardioplegico ed in circolazione extracorporea.

I vantaggi della rivascolarizzazione miocardica a cuore battente sarebbero, quindi, in rapporto al non impiego della circolazione extracorporea, soprattutto da riferirsi alla riduzione della risposta infiammatoria sistemica e del danno cerebrale, ad un ridotto periodo di degenza ospedaliera ed ad un più rapido recupero funzionale dopo la dimissione ospedaliera.

È comunque importante che anche con la chirurgia a cuore battente si possono manifestare danni cerebrali.

Essi sono da riferirsi ad un'eventuale ipoperfusione cerebrale a causa della risposta infiammatoria sistemica, presente anche indipendentemente dalla circolazione extracorporea, od anche a fenomeni embolici; infatti le procedure di clampaggio laterale dell'aorta per l'esecuzione delle anastomosi prossimali e la mobilizzazione del cuore stesso, possono dare origine a fenomeni embolici periferici e quindi anche cerebrali.

In particolare pazienti, come per esempio, quelli a rischio grave d'instabilità emodinamica ma comunque con un alto rischio embolico per la presenza di placche calcifiche a livello aortico, la rivascolarizzazione miocardica in "assistenza cardiocircolatoria" può rappresentare un valido compromesso tecnico.

CAPITOLO 3

ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL CIRCOLO E DELL'ISCHEMIA CEREBRALE

3.1 Cenni Anatomici

A differenza di altri organi che hanno un solo peduncolo vascolare, l'encefalo riceve il sangue da quattro grandi tronchi arteriosi: le due carotidi interne e le due vertebrali.

Queste quattro arterie salgono lungo il collo ed, alla base dell'encefalo, si riuniscono formando un circolo arterioso anastomotico (circolo di Willis) da cui originano le singole arterie cerebrali.

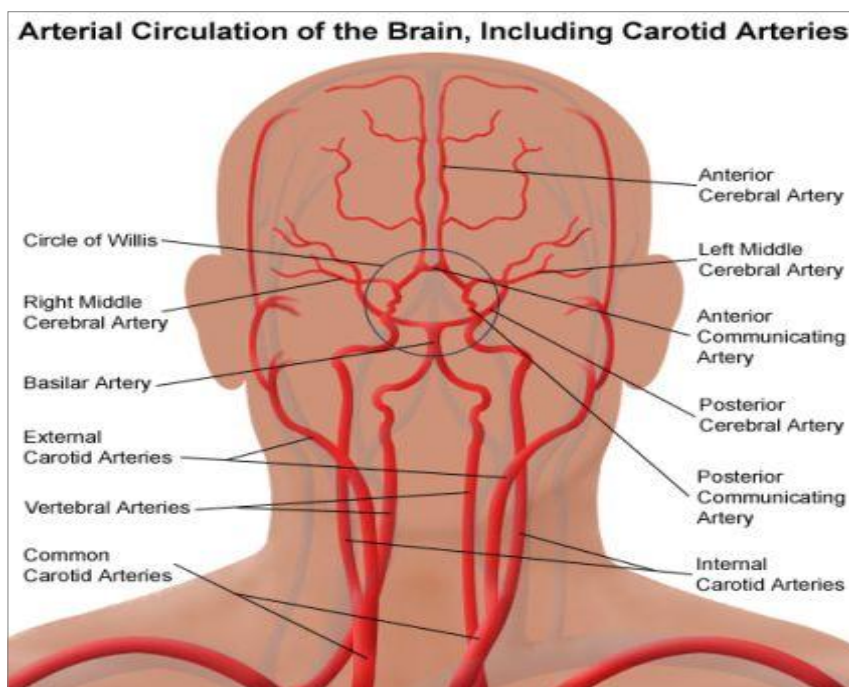


Figura 3.1 - arterial circulation of the brain

L'**arteria carotide comune** dà origine all'**arteria carotide interna** ed **esterna**. Mentre quest'ultima non si occupa della vascolarizzazione cerebrale, l'arteria carotide interna decorre nelle regione antero - laterale del collo per poi entrare

nella cavità cranica dove dà origine ai rami arteriosi cerebrali anteriori che si anastomizzano con i suoi controlaterali per dare origine alla parte anteriore del circolo di Willis.

L'**arteria vertebrale** decorre nella regione postero - mediale del collo per poi unirsi, all'interno della cavità cranica, con la sua controlaterale dando origine all'arteria basilare, quest'ultima, a sua volta, si dirama nei rami cerebrali posteriori che, assieme ai propri controlaterali, completano posteriormente il circolo di Willis.

Il **Circolo di Willis**, che nasce dall'unione dei rami cerebrali anteriori e posteriori e che realizza una comunicazione tra i due assi carotidei, è di fondamentale importanza dal punto di vista del compenso emodinamico cerebrale nel momento in cui uno dei due sia patologico, garantendo una regolare vascolarizzazione del tessuto cerebrale.

Schematicamente si possono distinguere tre livelli anastomotici:

Il primo livello (pre - Willis) è situato lungo le arterie del collo e permette di compensare un deficit circolatorio (ostruzione) delle carotidi e/o delle vertebrali.

Sono stati descritti i seguenti sistemi anastomotici:

- 1) Fra la carotide esterna e le arterie sottoclaveari: è formato da arterie che collegano la carotide esterna ai rami arteriosi sottoclaveari. Questo sistema entra in funzione quando esiste una ostruzione della carotide comune (solitamente una agenesia).
- 2) Fra la carotide esterna e la carotide interna: è formato da anastomosi fra i rami collaterali della carotide esterna e quelli della carotide interna. Il più importante è quello fra le terminazioni dell'arteria mascellare e l'arteria oftalmica. Questo sistema consente di oltrepassare occlusioni della carotide interna.

- 3) Fra le due carotidi esterne: le due carotidi esterne sono riccamente anastomizzate fra loro tramite le due arterie tiroidee superiori, le arterie linguali, le mascellari interne, le labiali etc. Quando si verifica una occlusione della carotide comune, la carotide interna (e quindi l'encefalo) può ricevere sangue dalla carotide controlaterale tramite queste anastomosi.
- 4) Fra la carotide esterna e la vertebrale: i rami terminali dell'arteria occipitale si anastomizzano con alcuni rami terminali dell'arteria vertebrale. Questo sistema può supplire sia occlusioni della carotide comune che della vertebrale.
- 5) Fra le arterie vertebrali: una o più arterie radicolari efficaci si anastomizzano con la spinale anteriore che prende origine da due rami separati delle vertebrali. Questo circolo arterioso è sempre operante ma, in caso di occlusione di entrambe le vertebrali a monte dell'origine delle spinali anteriori si può osservare una inversione della normale corrente ematica che consente una rivascolarizzazione della basilare. Questa vasta anastomosi garantisce un'equa distribuzione di sangue alle strutture encefaliche, che si realizza attraverso un continuo compenso pressorio tra le arterie carotidi e le arterie vertebrali.

La presenza di queste anastomosi non è sempre utile per l'encefalo perché, in alcuni casi, può favorire l'insorgenza di una ischemia cerebrale; l'esempio più tipico di ciò è fornito dal fenomeno noto come « furto della succlavia »: nel caso di una occlusione della succlavia a monte dell'origine di una vertebrale il flusso ematico può essere deviato dalla vertebrale verso le arterie dell'arto superiore; ne deriva che si può verificare una ischemia (da furto) nel territorio vertebro - basilare.(Figura 3.2)

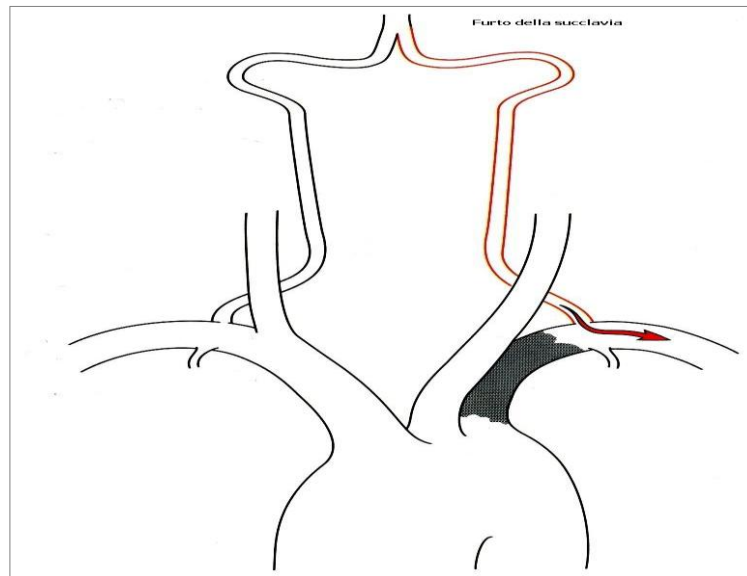


Fig 3.2- Rappresentazione schematica delle modalità attraverso cui si realizza una sindrome da <<furto della succlavia>>. Di fronte ad una maggiore richiesta di sangue da parte dell'arto superiore il flusso ematico è dirottato dalla basilare verso la succlavia. (Prencipe M. 1980)

I sistemi anastomotici ora descritti entrano in funzione solamente quando esistono riduzioni del calibro vasale di grado tale da rendere emodinamicamente inefficace una delle arterie principali (carotidi o vertebrali). Il loro valore funzionale varia considerevolmente per i singoli sistemi da caso a caso.

Alcuni di questi sistemi possono sembrare funzionalmente inadeguati ma frequentemente la formazione del circolo anastomotico consegue ad una anomalia congenita (ad es. agenesia della carotide) per cui anche il calibro dei vasi utilizzati è sensibilmente differente da quello osservabile nei soggetti normali. Il secondo livello è costituito dal poligono di Willis (fig. 3.1).

La comunicante anteriore, collegando fra loro le due cerebrali anteriori, mette in comunicazione il circolo carotideo di un lato con quello controlaterale. La comunicante posteriore unendo la carotide interna di ciascun lato con la cerebrale posteriore collega il circolo carotideo a quello vertebro-basilare. In situazione ideale la pressione esistente nei singoli tronchi principali (carotidi e basilare) si equivale, per cui le comunicanti non sono utilizzate ed hanno un valore solamente potenziale.

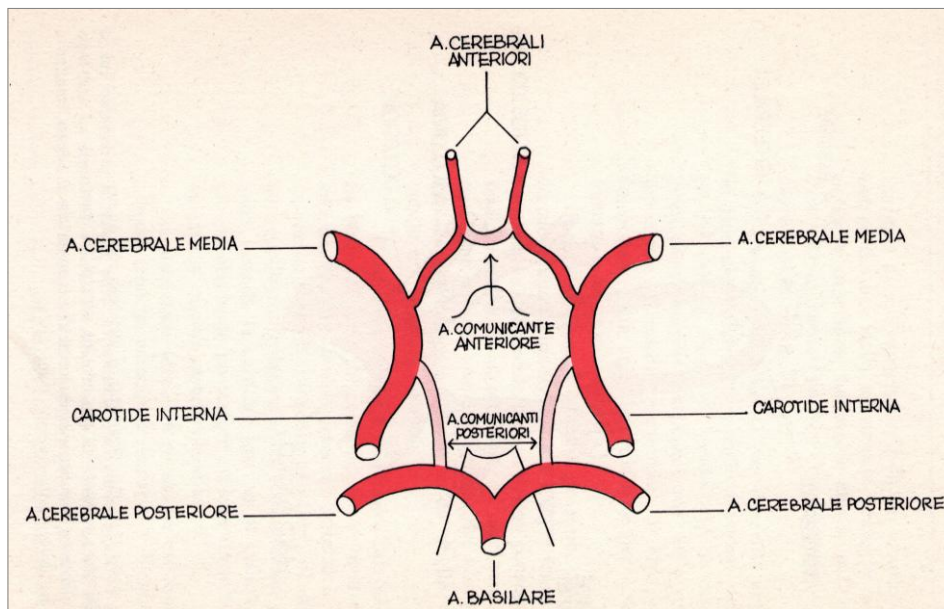


Fig 3.3 - Rappresentazione schematica del circolo di Willis (Prencipe M. 1980)

Purtroppo la morfologia del poligono di Willis è molto variabile (Lazorthes & Gouazè ne hanno descritto 22 tipi differenti.) per cui le possibilità di compenso funzionale differiscono da caso a caso. (Lazorthes & Gouazè 1968).

Un circolo di Willis « ideale », che permetta cioè delle supplenze funzionalmente perfette, si riscontra solo in percentuali variabili fra il 20% ed il 50% dei casi. Quindi in un numero elevato di soggetti questo sistema può essere parzialmente o totalmente inefficace. (Ibidem)

Il ruolo funzionale di queste anastomosi è dimostrato da un lavoro di Fazio (Fazio C. et al. 1965.) da cui risulta che l'incidenza di rammollimenti mortali è nettamente più elevata nei pazienti con anomalie del circolo di Willis. Inoltre viene fatto osservare che la lesione ischemica frequentemente si verifica in un « territorio arterioso allargato »: con tale termine si indica un territorio di vascolarizzazione più esteso di quello abitualmente irrorato da una arteria.

Il terzo livello è costituito dalle anastomosi che collegano fra loro i rami terminali delle arterie cerebrali. Le anastomosi tra i rami corticali di una singola arteria sono formate da capillari e da arteriole precapillari che non superano i 100

micron di diametro, mentre le anastomosi fra le differenti arterie cerebrali sono di calibro maggiore (da 200 a 760 micron) e si osservano soprattutto fra cerebrale anteriore e cerebrale media.

Le anastomosi del primo tipo sfuggono ad un controllo diretto a causa del ridotto calibro dei vasi, mentre quelle del secondo tipo sono osservabili mediante l'angiografia. Normalmente queste anastomosi non sono utilizzate ma, quando si verifica una diminuzione marcata di flusso ematico in una arteria principale (ad esempio trombosi della cerebrale media), si stabilisce una circolazione contro corrente che partendo dai territori di confine rivascolarizza prima i territori distali e poi quelli prossimali alla occlusione.

3.2 Fattori Che Possono Influire Sui Flussi Cerebrali In Corso Di Circolazione Extracorporea

- **Equilibrio acido—base**

I valori normali del pH del plasma e del sangue arterioso, sono compresi tra 7.36 e 7.44 e i valori limite compatibili con la vita sono compresi tra 6.8 e 7.8. E' noto che durante la circolazione extracorporea (CEC) si instauri una riduzione della riserva alcalina determinata dal sovrapporsi di un acidosi metabolica con un alcalosi respiratoria.

L'acidosi metabolica è provocata dall'ipossia tissutale secondaria a turbe della microcircolazione ed è inversamente proporzionale alla portata circolatoria del circuito extracorporeo; le alterazioni microcircolatorie responsabili di tale acidosi ipossica sono del tutto paragonabili a quelle che si osservano nella sindrome di "bassa portata".

L'alcalosi respiratoria dipende invece dalla lunga esposizione del sangue nell'ossigenatore, che, se è necessaria per ottenere una buona ematosi, può liberare un'eccessiva quantità di CO₂, che deve essere compensata con adeguati

rifornimenti.

L'ipotermia durante la CEC determina una riduzione della PaCO_2 ed un'elevazione del pH.

Da quanto sopra esposto si evince che l'alcalosi che si instaura può turbare la circolazione cerebrale ed anche il trasporto dell'ossigeno, quindi, per un maggior controllo del flusso cerebrale, risulta fondamentale una buona gestione dell'equilibrio acido-basico.

- **Alpha-Stat e pH-stat**

Il management della pressione parziale di anidride carbonica (PaCO_2) rappresenta un punto fondamentale durante la circolazione extracorporea. Le resistenze cerebrovascolari variano in funzione dei livelli di PaCO_2 : la CO_2 , diffonde rapidamente attraverso la barriera ematoencefalica e determina vasodilatazione, talora così importante da abolire la normale risposta di autoregolazione del FEC alle variazioni di pressione di perfusione cerebrale. Oltre a ciò, l'ipotermia sistemica durante CEC influenza la PaCO_2 e quindi il FEC. Durante la circolazione extracorporea, nella gestione in ipotermia dell'equilibrio acido-base, possono essere utilizzati due metodi:

1) pH-stat: nel quale il pH sanguigno e la PaCO_2 sono mantenuti a valori costanti, rispettivamente pari a 7.4 e 40 mmHg, al ridursi della temperatura del paziente.

2) Alfa-stat: l'aumento del pH viene corretto tenendo presente che il valore di PaCO_2 di riferimento a 37°C deve essere di 40 mmHg.

L'alfa-stat era adottato alla fine degli anni '80 per la gestione dell'equilibrio acido-base di pazienti adulti e pediatrici in CEC con moderata ipotermia ($< 25^\circ\text{C}$).

In questo modo l'ipocapnia e l'alcalemia determinati dall'ipotermia non erano corretti alla temperatura del paziente.

Quale sia l'appropriata conduzione dell'equilibrio acido-base durante la circolazione extra corporea è sempre stato argomento di discussione.

Durante il raffreddamento, la ridotta energia cinetica associata all'ipotermia diminuisce nei liquidi biologici la dissociazione degli acidi e delle basi deboli, determinando uno spostamento fisiologico del pH sanguigno verso l'alcalinità ("natural alkaline shift"). Al diminuire della temperatura la CO_2 diventa più solubile e la PaCO_2 si abbassa. La concentrazione di bicarbonato nel plasma e la CO_2 totale, però, non cambiano.

Sia nei pazienti svegli che in quelli anestetizzati e in quelli supportati da CEC, il FEC si correla in maniera lineare con la PaCO_2 , per cui all'aumentare della PaCO_2 , si assiste ad un incremento del FEC. Infatti quest'ultimo, in pH-stat è più alto rispetto che in alpha-stat.

In CEC l'ipercapnia agisce indipendentemente, riducendo il consumo cerebrale di ossigeno. La vaso reattività cerebrale alla PaCO_2 sia durante CEC normotermica che ipotermica, è definita come il rapporto $\Delta\text{FEC}/\Delta\text{PaCO}_2$ che ha un valore di circa 1.2 ml/100 g/min/mmHg.

Durante CEC in ipotermia moderata condotta in alpha-stat, questa reattività è conservata, ma in ipotermia profonda sembra ridursi.

In pH-stat si determina un aumento della PaCO_2 e del FEC, in eccesso rispetto alla domanda metabolica cerebrale, con alterazione dei meccanismi di autoregolazione flusso-pressione e flusso-metabolismo.

Perciò il FEC aumenta all'aumentare della MAP e l'aumento della PaCO_2 determina un incremento del rapporto FEC/CMRO_2 (Cerebral Metabolic Rate of Oxygen = consumo metabolico cerebrale di ossigeno).

Teoricamente i pazienti gestiti in pH-stat possono avere durante la fase di riscaldamento un pH cerebrale acidotico. Ciò può determinare un debito

metabolico che, se combinato ad una diminuzione dell'apporto di O_2 , potrebbe potenzialmente aumentare il rischio di danno neurologico. Inoltre l'alto FEC, può incrementare il rischio di embolismo cerebrale, ma ciò non è stato confermato.

Tuttavia oltre che mantenere alti valori di FEC, una gestione in pH-stat, è associata ad un maggior valore di $PaCO_2$, che ha alcuni potenziali effetti neuroprotettivi:

Inducendo uno spostamento a destra della curva di dissociazione dell'ossiemoglobina, promuove il rilascio di O_2 tissutale;

Riduce il $CMRO_2$ ed aumenta la tolleranza cerebrale all'ischemia;

In alpha-stat, il FEC è indipendente da variazioni della MAP, come modificazioni del FEC sono indipendenti da variazioni del $CMRO_2$. Sebbene in alpha-stat si determinino bassi valori di $PaCO_2$ e FEC, esso stesso tuttavia supera il consumo di ossigeno cerebrale (“iperperfusion relativa”). In questo senso una gestione alpha-stat potrebbe essere teoricamente vantaggiosa, in certi sottogruppi di pazienti (patologie cerebrovascolari, alterato meccanismo di autoregolazione cerebrale).

Ad oggi trials randomizzati di gestioni alpha-stat contro pH-stat, durante CEC ipotermica negli adulti, hanno prodotto dati controversi non dimostrando differenze sull'outcome neurologico post-operatorio. Inoltre pochi sono stati i dati relativi a pazienti ad alto rischio di danno neurologico. Ma si ritiene migliore l'utilizzo del pH-stat per i sempre più frequenti interventi in ipotermia lieve. (Lodi R. 2006)

- **Ipotermia**

L'ipotermia corporea generale indotta (IPCG) è caratterizzata dal fatto che la temperatura corporea scende a livelli inferiori a $37^\circ C$. Esistono tre gradienti

termici di ipotermia: lieve (35° - 28°C), moderata (28° - 20°C) e profonda (20° - 16°C).

L'obiettivo dell'ipotermia corporea generale è quello di ridurre le esigenze metaboliche dei tessuti, compreso quello cerebrale e di conseguenza il consumo di O_2 e di nutrienti. Infatti il consumo di O_2 decresce gradualmente con l'abbassamento della temperatura corporea.

Durante il raffreddamento corporeo emerge, come reazione fisiopatologica, il brivido che determina un brusco aumento del consumo di O_2 tissutale, rendendo meno efficiente l'effetto dell'ipotermia. Il rimedio a questo inconveniente è rappresentato dall'anestesia e soprattutto dalla curarizzazione, che rivestono un ruolo importante nell'evitare il brivido e mantenere costante ad una data temperatura l'andamento del consumo di O_2 .

- **Flussi pulsati**

Il flusso pulsato, in rapporto al trasferimento di un liquido, può essere definito come un sistema di perfusione sottoposto a periodiche variazioni di velocità. Lo scopo del flusso pulsato è quello di riprodurre le condizioni fisiologiche dello scorrimento ematico nella circolazione arteriosa e di consentire ai diversi organi il mantenimento della regolare omeostasi durante la CEC.

I vantaggi che il flusso pulsato dovrebbe comportare rispetto a quello non pulsato sono:

- effetto primario di riduzione delle resistenze vascolari arteriose periferiche;
- migliorare la perfusione capillare e tissutale;
- contenimento dell'acidosi metabolica;
- aumentata estrazione di O_2 da parte dei tessuti;

- miglioramento della funzionalità ventricolare sinistra per riduzione del postcarico;
- migliore perfusione renale;
- aumentata perfusione cerebrale;
- minor danno epato-cellulare.

L'impiego della CEC con flussi non pulsati può essere causa di turbe funzionali cerebrali, ma essa non è responsabile di danni irreversibili cerebrali, se non quando si verificano complicazioni microemboliche o sono presenti stenosi carotidee severe. Alcune indagini sperimentali sembrano mettere in luce un'aumentata perfusione cerebrale con i flussi pulsati. Mentre sono stati riscontrati livelli più bassi degli stessi enzimi impiegando flussi pulsati.

• **Fattori meccanici**

I fattori meccanici sono rappresentati da eventi riferibili ad incidenti tecnici a livello del circuito extracorporeo, contro i quali è indispensabile cautelarsi per poterli prevenire. Citiamo alcuni esempi: pompe difettose o male ancorate, rottura del sottopompa, intasamento dei filtri da coaguli dovuti ad un'eparinizzazione insufficiente o resistenza all'eparina o deposito di fibrina ed embolia gassosa massiva nel circuito arterioso.

3.3 Patogenesi Dell'ischemia Cerebrale Durante la CEC

I fattori che influenzano il trasporto di ossigeno a livello cerebrale sono molteplici e possono essere individuati in base alle seguenti tipologie.

1) Emodinamici:

Pressione arteriosa

autoregolazione

pressione intracranica

pressione venosa centrale

gittata cardiaca

ostruzioni cerebrovascolari

2) Ematologici:

ematocrito

viscosità

emogasanalisi

contenuto di O₂ arterioso

L'ischemia avviene quando l'apporto di ossigeno e di nutrienti è insufficiente in rapporto alle richieste del metabolismo cerebrale. In normotermia, i segni iniziali d'ischemia sono caratterizzati da elettroencefalogramma rallentato, desaturazione venosa centrale, acidosi tissutale e compaiono quando il flusso cerebrale arriva a 17-20 ml/100g/min di tessuto (normale, 50 ml/100g/min) o quando il trasporto dell'ossigeno arriva a 3-3.5 ml/100g/min (normale, 7.5-8.5 ml/100g/min).

- Andamento della Temperatura

La temperatura è il principale determinante della cinetica metabolica cerebrale, in quanto si ha una riduzione di circa il 7% del CMRO₂ per ogni °C di riduzione della temperatura. Quindi, l'ipotermia si configura come l'elemento critico per la protezione cerebrale, agendo su entrambe le componenti della spesa energetica cellulare, quella elettrofisiologica e quella omeostatica. Per converso, l'ipertermia deve essere accuratamente evitata, in quanto può determinare un disaccoppiamento flusso-metabolismo.

L'influenza della temperatura nel ridurre il consumo di ossigeno cerebrale, per consentire una congrua tolleranza all'ischemia, è stata variamente saggiata per verificare l'entità dei gradienti termici utili alla protezione cerebrale durante circolazione extracorporea. Infatti l'ipotermia può attenuare gli effetti dell'ischemia cerebrale sia riducendo il consumo metabolico di O₂ oppure attenuando la risposta eccitotossica all'ischemia. Ma il grado di depressione metabolica indotta dall'ipotermia non predice l'ampiezza della protezione cerebrale dai danni dell'ischemia.

Gli agenti anestetici impiegati in cardiocirurgia concorrono con l'ipotermia al mantenimento dell'equilibrio flusso-metabolismo. Gli alogenati producono una riduzione dose-dipendente del metabolismo cerebrale, mentre inducono vasodilatazione con aumento del FEC, provocando un'alterazione della relazione flusso-metabolismo. Tuttavia, i meccanismi di autoregolazione pressione-flusso sono preservati durante anestesia con alogenati in corso di CEC. I barbiturici determinano una riduzione parallela sia del flusso che del metabolismo dose-dipendente.

3.4 Patologia carotidea e chirurgia cardiaca

L'aterosclerosi è una malattia sistemica e colpisce in genere più letti arteriosi all'interno dello stesso paziente (patologia polidistrettuale). E' stato ormai ampiamente dimostrato che tra i pazienti candidati a chirurgia cardiaca e soprattutto a rivascolarizzazione miocardica (Coronary Artery Bypass Graft) la prevalenza di concomitanti lesioni carotidee è elevata oscillando tra il 2 - 14% e 18% dei pazienti sottoposti a CABG (Huh J. et al. 2003). Questi individui possono essere esposti ad un aumentato rischio di stroke (Hertzer N.R. et al. 1985).

Al contrario, una significativa malattia coronarica si verifica in quasi un terzo dei pazienti con alto grado di stenosi carotidea che vengono considerati per endoarteriectomia carotidea (Ozatic M.A. et al. 2005).

E' stato dimostrato che la coesistenza di stenosi carotidea superiore al 75% è un predittore indipendente di rischio di ictus durante la chirurgia cardiaca (Ibidem). L'incidenza di ictus perioperatorio nei pazienti con aterosclerosi carotidea varia dal 2,8-22% nei vari studi (Schwartz L.B. et al. 1995). Il rischio correla anche con la gravità della sottostante aterosclerosi carotidea. Naylor e collaboratori (2002) hanno dimostrato che il rapporto di probabilità di insorgenza di ictus dopo chirurgia cardiaca è del 4,3% superiore in caso di stenosi > del 50% rispetto a stenosi < del 50%. Una revisione della letteratura ha mostrato una frequenza di stroke in corso di CABG del 3% nei pazienti asintomatici con stenosi unilaterale 50-99% della carotide, un rischio del 5% in pazienti con stenosi bilaterali tra il 50% ed il 99%, e tra il 7 e l'11% di rischio nei soggetti con una occlusione della carotide. La coesistenza di grave stenosi carotidea sintomatica e malattia coronarica, per questo motivo, rappresenta un serio rischio nel trattamento. Nei pazienti con grave malattia carotidea e coronarica, la sequenza per il trattamento delle procedure di rivascolarizzazione coronarica e carotidea rimane controverso.

Per questa ragione tali pazienti dovrebbero essere sottoposti ad un adeguato screening pre-operatorio strumentale del distretto carotideo ed eventualmente sottoposti ad intervento chirurgico combinato, nel tentativo di ridurre la mortalità e morbilità neurologica peri-operatorie

3.5 Cause di ictus durante la chirurgia cardiaca

L'Ictus in corso di intervento cardiocirurgico ha diversi meccanismi e la stenosi carotidea è solo uno di essi. La presenza di malattia stenotica carotidea determina ictus ischemico nei pazienti sottoposti a CABG, agendo sia come una fonte embolica e/o causando ipoperfusione dell'emisfero cerebrale omolaterale. (D'Ancona G. et al. 2003). Lo studio NASCET(North American Trial endoarteriectomia carotidea sintomatica) ha dimostrato che in pazienti che avevano avuto un evento ischemico cerebrale durante chirurgia cardiaca di

bypass coronarico, l'ictus è stato attribuito a emboli nel 62,1% dei pazienti e ad ipoperfusione solo nel 8,8% dei casi (Likosky D.S. et al. 2004). Studi radiologici e post-mortem mostrano che il 70% degli ictus perioperatori sono bilaterali o multipli, implicando fonti emboliche prossimali. Il rischio di danno ischemico cerebrale nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca è anche correlato alla durata dell'intervento e dalla comparsa di fibrillazione atriale post-operatoria. (Limburg M. et al. 1998).

3.6 Il monitoraggio cerebrale in cardiochirurgia

Il monitoraggio cerebrale in cardiochirurgia è uno dei temi più dibattuti, sia per le difficoltà ad ottenere una metodica affidabile sia perché le complicanze cerebrali, al momento, incidono per il 3-5% sull'outcome del paziente cardiochirurgico. I deficit neurologici possono riguardare sia le funzioni cognitive (più frequentemente reversibili a 6-12 mesi), sia presentarsi come stroke franco. Fattori di rischio per lo sviluppo di alterazioni cerebrali sono: Età (> 70 anni), patologia cerebrovascolare, aterosclerosi dell'aorta, diabete mellito, ipertensione arteriosa, procedure a cuore aperto, instabilità emodinamica, CEC > 90 min, cannulazioni aortiche ripetute, manovre di clampaggio su aorta calcifica, uso del protossido di azoto, inadeguata protezione cerebrale. Da un punto di vista fisiopatologico, il danno cerebrale può essere attribuito all'inadeguato flusso cerebrale (CBP) locale o globale, come conseguenza d'ipoperfusione o secondario ad eventi embolici. Il controllo dei fattori che regolano il FEC durante CEC è essenziale per cercare di ridurre morbidità e mortalità da disfunzione neurologica. Il CBP è funzione della pressione di perfusione cerebrale (CPP) e delle resistenze cerebrovascolari (CVR), dove la CPP è determinata dalla differenza tra pressione arteriosa media (MAP) e pressione venosa centrale (PVC) o pressione intracranica (ICP). In condizioni di normalità, l'encefalo regola il FEC in accordo con il suo stato

metabolico, per il meccanismo dell'accoppiamento flusso-metabolismo. Durante la CEC questa relazione può essere alterata da fattori che agiscono tanto sul FEC quanto sul metabolismo cerebrale.

Si è citato il fenomeno embolico tra le cause di danno neurologico postcardiochirurgico dove gli emboli possono essere biologici e non, gassosi o corpuscolati. Microemboli sono stati virtualmente riscontrati in tutti i pazienti sottoposti a bypass cardiopolmonare, sia a livello della rete vascolare retinica che cerebrale. Recenti studi confermano la scarsa importanza delle microembolie gassose, mentre appare stretta la correlazione tra emboli corpuscolati (frammenti di placche aterosclerotiche, muscolari, particelle di grasso, aggregati di piastrine e fibrina) e danno centrale postoperatorio. Questo enfatizza l'importanza dei vari mezzi atti a ridurre il rilascio di materiale sia dal campo operatorio che dal circuito extracorporeo mediante l'uso di ossigenatori a membrane e filtri arteriosi e l'eparinizzazione completa. Estrema attenzione dovrà essere posta in alcuni momenti particolarmente rischiosi per il verificarsi dell'embolia: cannulazione aortica, inizio dei bypass, rimozione del clamp aortico e ripresa dell'eiezione ventricolare. Così, l'impiego della TEE potrebbe indicare il sito migliore per la cannulazione, nonché individuare la presenza di aria nelle cavità cardiache alla ripresa dell'attività eiettiva.

Da quanto finora descritto, si comprende l'importanza della prevenzione del danno neurologico in corso di CEC e la necessità di un monitoraggio adeguato. Il gold standard per la misura del FEC è il metodo di Kety-Schmidt, che stima il FEC emisferico attraverso l'analisi delle curve di saturazione di un gas inerte, liberamente diffusibile, insolubile in campioni di sangue arterioso e venoso giugulare, dopo inalazione. Con questa tecnica può essere calcolato il $CMRO_2$, moltiplicando il valore di FEC ottenuto per la differenza del contenuto arterovenoso in ossigeno. Questa metodica pur

costituendo il sistema di riferimento, presenta inconvenienti che ne impediscono l'impiego routinario data la complessità della tecnica e l'impossibilità di fornire informazioni in continuo.

La clearance di un isotopo radioattivo è un metodo invasivo per la misura del FEC durante CEC, ma presenta gli stessi svantaggi della precedente, oltre ad esporre il paziente ad alte dosi di radiazioni.

In pazienti anestetizzati una stretta relazione tra registrazione elettroencefalografica (EEG), flusso cerebrale e outcome è stata dimostrata per interventi di endoarteriectomia carotidea. In cardiocirurgia non c'è unanime consenso circa l'impiego del monitoraggio EEG: alcuni sostengono la semplicità e la validità dell'EEG nell'indicare un'adeguata circolazione cerebrale mentre altri sono fortemente scettici circa le indicazioni fornite per le scarse specificità e sensibilità della metodica.

Infine, alcuni gruppi ne sostengono l'impiego in associazione ad altre tecniche di monitoraggio, in particolare il Doppler transcranico (TCD) e la saturazione del sangue venoso giugulare ($SvJO_2$).

Il Doppler transcranico misura la velocità di flusso ematico nelle arterie cerebrali basali e, in considerazione della possibilità di fornire informazioni on-line, ha avuto un impiego sempre più ampio per il monitoraggio intraoperatorio della perfusione cerebrale. Tuttavia, studi condotti in parallelo con TCD e metodo di Kety-Schmidt, hanno dato risultati divergenti nella fase di circolazione extracorporea e per questo non si ritiene che le variazioni di perfusione cerebrale, associate alla CEC in ipotermia, possano essere studiate con il TCD. Eventualmente, l'uso del TCD può fornire una stima dell'entità di eventuali fenomeni embolici, senza però precisarne la natura.

Il posizionamento di un catetere in direzione retrograda nel bulbo giugulare consente di determinare il valore di saturazione venosa giugulare che, se elevato o normale, non assicura la presenza di adeguato flusso cerebrale ma, se basso, suggerisce la possibilità di ischemia cerebrale. Così, la determinazione in continuo o intermittente della $SvJO_2$ informa circa l'adeguatezza del trasporto e della disponibilità di ossigeno, nonché sulle necessità cerebrali dello stesso. Tuttavia diversi fattori, tra cui ematocrito, temperatura e artefatti da contatto tra catetere e pareti del bulbo giugulare, richiedono una calibrazione frequente del catetere per ossimetria, limitandone così l'impiego.

Un metodo non invasivo di monitoraggio della saturazione in ossigeno cerebrale è la spettroscopia ad infrarossi (NIRS = Near Infrared Reflectance Spectroscopy). La tecnica si basa sulla trasmissione dei raggi di lunghezza d'onda vicini all'infrarosso attraverso i tessuti e l'attenuazione attribuibile all'ossiemoglobina, alla deossiemoglobina e al citocromo c-ossidasi nella sua forma ossidata.

Variazioni di lunghezza d'onda degli infrarossi, che penetrano il cranio, e la loro trasmissione o riflessione dal tessuto cerebrale sono proporzionali alla concentrazione relativa di ossi- e deossiemoglobina. L'impiego di questa metodica in chirurgia cardiaca ha dato buoni risultati durante arresto di circolo, stati di basso flusso ed ipotermia. Pur necessitando di ulteriori conferme, con quest'ultima metodica si otterrebbe un monitoraggio sovrapponibile, per praticità e immediatezza, alla pulsossimetria per la saturazione arteriosa di ossigeno.

La NIRS esamina il sangue proveniente da arterie, vene e capillari, e la saturazione deriva quindi dalla media di questi tre compartimenti. La maggior parte del contributo al segnale NIRS proviene dal sangue venoso (

che contribuisce approssimativamente al 70% del volume vascolare intracranico) e non c'è modo di determinare il contributo assoluto dei singoli compartimenti.

Gli elettrodi per la misurazione dell'ossimetria cerebrale sono posizionati sul cranio a livello della corteccia frontale e il segnale NIRS deriva unicamente da questa regione. Tuttavia l'associazione tra desaturazione della corteccia frontale e danni neurocognitivi è stata confermata in diversi studi clinici. La saturimetria derivata dal segnale NIRS è perciò influenzata da contaminazioni extracraniche e dall'apporto del sangue venoso; il monitoraggio intraoperatorio dell'ossigenazione cerebrale dovrebbe quindi basarsi non sui valori assoluti della rSO_2 (saturimetria cerebrale regionale), ma sull'andamento nel tempo.

Il mantenimento dei valori di rSO_2 al 75% o al di sopra dei valori di base (prima dell'induzione dell'anestesia generale) si associa a una diminuzione del tempo di permanenza in terapia intensiva postoperatoria dopo interventi di cardiocirurgia con bypass cardiopolmonare, mentre valori di rSO_2 inferiori al 41%, sempre durante il bypass cardiopolmonare, si associano a disfunzioni del lobo frontale. Inoltre, una rSO_2 inferiore al 50% o una diminuzione relativa del 20% rispetto ai valori basali è associata con una riduzione in ampiezza degli AEP (Acoustic Evoked Potentials), fattore indicativo di ischemia cerebrale.

A differenza dell'elettroencefalogramma, che è influenzato dai farmaci anestetici, una riduzione della rSO_2 , è causata da uno squilibrio tra l'apporto regionale di ossigeno e la richiesta.

In conclusione, si può dire che, in mancanza di sicure tecniche di monitoraggio, occorre prevenire con tutti i mezzi disponibili il danno cerebrale. Il fenomeno embolico potrà essere ridotto con: cannulazione

aortica oculata, declampaggio in Trendelenburg e massaggio delle carotidi, accurata rimozione dell'aria dalle camere cardiache, iniziando la ventilazione per mobilizzare eventuali residui aerei dalle vene polmonari e impiego di filtri sulle linee venose ed arteriose.

È importante mantenere un'opportuna CPP, specie nelle fasi di riscaldamento, nei pazienti con presumibili alterate soglie di autoregolazione, negli ipertesi e nei diabetici, evitare ipertensione venosa da drenaggio deficitario e l'iperglicemia che esaspera il danno ischemico e ricorrere sempre alla CEC in ipotermia nelle situazioni particolarmente a rischio (per esempio, ricostruzioni dell'aorta, cardiopatie congenite).(28)

3.7 Approccio neurologico al paziente cardiochirurgico

L'approccio al paziente cardiochirurgico deve essere il più approfondito possibile.

Inoltre, si può valutare in questa fase anche lo stato neurologico del paziente, che attualmente ha importanza fondamentale, in quanto le complicanze cerebrali rappresentano un problema diffuso e particolarmente difficile da gestire e controllare. Di fatto, gli esami preoperatori (eco Doppler dei vasi epi-aortici, TC, RM) ovviamente forniscono dati fondamentali per la valutazione delle funzioni cerebrali, ma la mancanza di parametri di monitoraggio sicuri consente solo una valutazione qualitativa dello stato neurologico del paziente e di quello che potrà essere l'outcome neurologico.

Si consideri che attualmente i pazienti cardiochirurgici hanno età più avanzata(60- 70 anni) e che la prevenzione come il trattamento delle complicanze cerebrali in cardiochirurgia costituisce uno degli argomenti più studiati in letteratura.

Il monitoraggio cerebrale^(33,34,35,36)

Il monitoraggio cerebrale in cardiocirurgia è uno dei termini più dibattuti, sia per la difficoltà ad ottenere una metodica affidabile sia perché le complicanze cerebrali, incidono per il 3-5 per cento sull'outcome del paziente cardochirurgico.

I deficit neurologici possono riguardare sia le funzioni cognitive più frequentemente reversibili a 6 -12 mesi, sia presentarsi come stroke franco. Fattori di rischio per sviluppo di alterazioni cerebrali sono: età(> 70 anni), patologia cerebrovascolare, aterosclerosi dell'aorta, diabete mellito, ipertensione arteriosa, procedure a cuore aperto, instabilità emodinamica, cardiopolmonari bypass(CPB) più di 90 minuti, cannulazioni aortiche ripetute, manovre di clampaggio sull'aorta calcifica, uso di protossido di azoto, inadeguata protezione cerebrale. Da un punto di vista fisiopatologico, il danno cerebrale può essere attribuito all' inadeguato flusso cerebrale(CBF), locale o globale, come conseguenza di ipoperfusione o secondario ad eventi embolici. Il controllo dei fattori che regolano CBF durante CPB è essenziale per cercare di ridurre morbilità e mortalità da disfunzione neurologica.

Il CBF è funzione della pressione di perfusione cerebrale(CPP) e delle resistenze cerebrovascolari(CVR),dove la pressione di perfusione cerebrale è determinata dalla differenza tra pressione arteriosa media(MAP) e la pressione venosa centrale(PVC) o pressione intracranica(ICP). In condizioni di normalità encefalo regola il CBF in accordo con il suo stato metabolico, per il meccanismo dell'accoppiamento flusso- metabolismo. Durante il CPB, questa relazione può essere alterata da fattori che agiscano tanto su CBF quanto su metabolismo cerebrale. Il management della pressione parziale di anidride carbonica rappresenta un punto fondamentale durante CPB.

CAPITOLO 4

LE COMPLICANZE NEUROLOGICHE POST - OPERATORIE

L'ictus postoperatorio è una complicanza molto seria nell'immediato postoperatorio di rivascolarizzazione miocardica e può influenzare seriamente la qualità di vita del paziente ed aumentare i tempi di degenza post-operatoria(63). Per questo motivo nel 2005, l'American Heart Association ha deciso di fare un studio per valutare l'incidenza di eventi neurologici postoperatori; secondo questo studio c'era un rischio maggiore nei pazienti con un'età maggiore di 70 anni e che presentavano aterosclerosi dell'aorta ascendente, angina instabile nel pre-operatorio, BPCO ed una storia importante di eventi neurologici in anamnesi.

Le complicanze neurologiche sono di vari tipi (12): deficit focali come stroke e TIA (attacco ischemico transitorio) e deficit generalizzati come coma e delirio ed alterazioni neuro- cognitive.

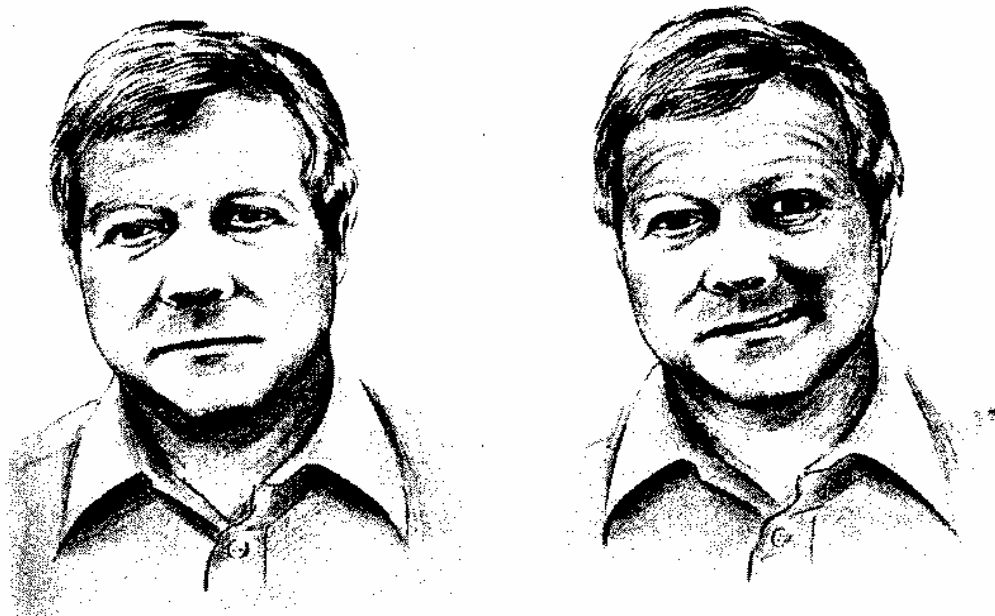


Figura 4.1

Secondo alcuni studi i deficit focali hanno un'incidenza complessiva del 3,1% dopo chirurgia coronarica e possono salire fino al 10% per le procedure combinate, come ad esempio sostituzione valvolare e bypass coronarico e quelle che interessano l'arco aortico.

I deficit della funzione cognitiva come memoria, attenzione, concentrazione, comprensione del linguaggio ed orientamento visivo-spaziale sono molto più frequenti e contribuiscono in larga misura alla ridotta produttività lavorativa che si è osservata dopo un intervento cardiocirurgico.

Questi deficit cognitivi sono presenti nel 53% dei pazienti alla dimissione, nel 36% compaiono dopo 6 settimane, nel 24% dopo 6 mesi ed infine dopo 5 anni questa percentuale risale al 42%. Questi dati indicano dunque, come un precoce disturbo sia un fattore predisponente ad una futura disfunzione neurologica.

Le cause di danni cerebrali sono multifattoriali ma vanno assolutamente prese in considerazione l'ipoperfusione cerebrale e gli episodi embolici. L'ictus cerebri è una complicanza che si manifesta nei 3% dei pazienti sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione miocardica, mentre il deficit neurologico ed il decadimento cognitivo si possono manifestare nel 20% di essi. Questi dati comunque risultano aumentati con l'aumentare dell'età dei pazienti sottoposti alla procedura.

Le procedure cardiocirurgiche sono tutte a rischio di complicanze neurologiche ed anche gli interventi di rivascolarizzazione miocardica non sono da meno. Infatti in tutte le condizioni in cui vi è una manipolazione dell'aorta, sia durante la cannulazione arteriosa, sia durante il clampaggio laterale per le anastomosi prossimali, si possono verificare eventi embolici o difetti di perfusione.

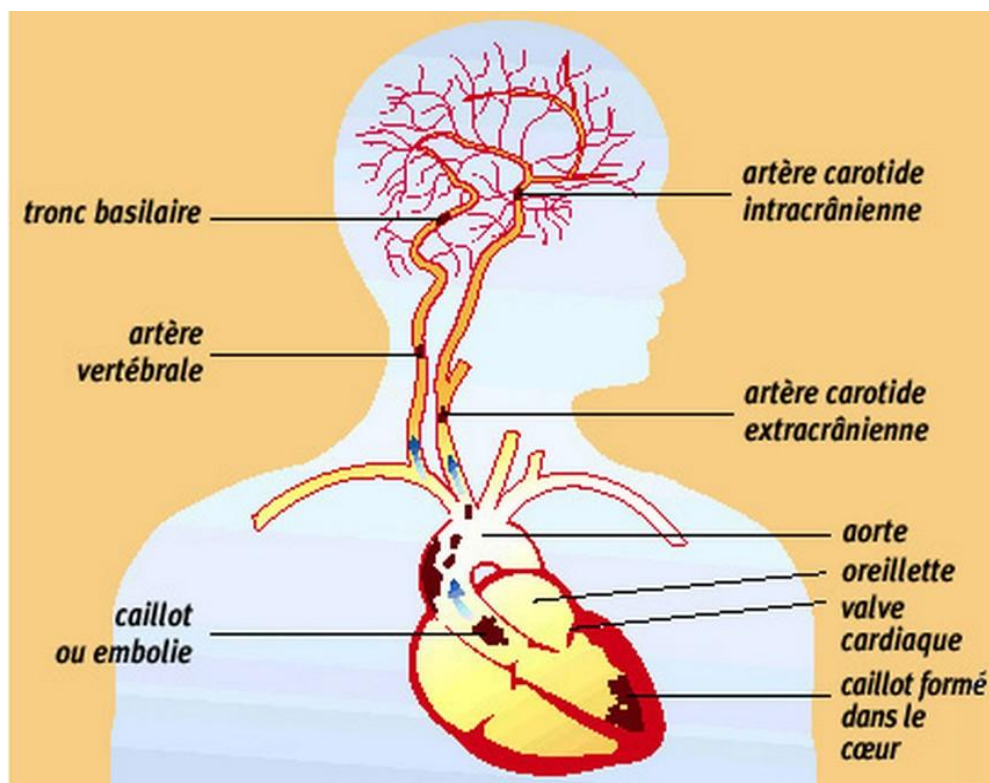


Figura 4.2

Tali manovre sono ovviamente maggiormente rischiose in tutti quelle condizioni in cui è presente una spiccata ateromasia della parete aortica, con placche calcifiche che possono andare incontro a rottura e/o distacco durante l'intervento.

Ma anche nei casi di chirurgia coronarica Off-pump si possono verificare episodi da danno neurologico. Infatti Diephius e coll hanno dimostrato che durante la lussazione cardiaca durante procedura chirurgica possono andare incontro ad ipoperfusione cerebrale ed ad episodi di desaturazione soprattutto durante le anastomosi dei rami sinistri.

Al contrario Dijk e coll non hanno riscontrato differenze fra i pazienti operati con e senza circolazione extracorporea per quanto riguarda i problemi cognitivi, nell'immediato postoperatorio (3 mesi), ed hanno dimostrato che gli episodi di desturazione cerebrale sono possibili durante entrambe le procedure. E così come tale studio anche altri Report, hanno

dimostrato una scarsa differenza fra On-Pump / Off-Pump, attribuendo la comparsa delle complicanze neurologiche ad altri fattori, come l'eccessiva emodiluizione, l'età avanzata, la presenza di Vasculopatia cerebrale già nella fase pre-operatoria e la pressione di perfusione media.

Il rischio di eventi neurologici in pazienti che vanno incontro ad interventi cardiocirurgici varia in relazione alla procedura chirurgica eseguita, alle condizioni generali del paziente ed alla eventuale preesistenza di eventi cerebrovascolari

I progressi delle tecniche chirurgiche per esempio l'introduzione della rivascolarizzazione a cuore battente e di quelle anestesilogiche e di protezione vascolare cerebrale durante interventi in CEC ed arresto di circolo hanno contribuito a ridurre la probabilità di danni neurologici. Ciò nonostante l'incidenza complessiva di ictus mostra una tendenza all'incremento in relazione all'aumento dell'età, che si associa ad una più frequente pluridistrettualità della malattia aterosclerotica e delle comorbidità dei pazienti.

L'incidenza di ictus in pazienti sottoposti a CABG varia dall' 1,5% al 5,2% e diviene più elevata in interventi sulle valvole o combinati e può raggiungere il 10% in operazioni sull'aorta ascendente ed arco aortico. La maggiore parte(circa l'80%) degli eventi neurologici avviene entro le prime 48 ore dalla fine dell'intervento. Quelli tardivi , oltre 7 giorni.

La comparsa di fibrillazione atriale è uno dei meccanismi invocati nella patogenesi delle forme tardive.

La comparsa di un ictus post-operatorio si associa ad una mortalità, sia precoce che a distanza, da tre a sei volte più elevata rispetto a quella dei pazienti senza complicanze neurologiche.

L'età, la presenza di ipertensione arteriosa e soprattutto un precedente evento cerebrovascolare sono fattori strettamente correlati con una più elevata incidenza di ictus postoperatorio.

L'impiego preoperatorio di tecniche di neuroimaging aumenta la probabilità di identificare pazienti a rischio elevato.

In uno studio giapponese su 421 candidati ad intervento di rivascolarizzazione, il 50% aveva lesioni ischemiche cerebrali alla RM prima dell'intervento chirurgico, la cui diffusione e gravità correlava con incidenza di complicanze neurologiche postoperatorie.



L'impiego di tecniche diagnostiche meno costose è più facilmente disponibili, come ad esempio l'Eco Color Doppler delle carotidi, può essere utile nella valutazione del rischio neurologico post-operatorio.

La diagnosi di ictus nell'immediato periodo postoperatorio può essere sospettata dalla incapacità del paziente a riprendersi dall'anestesia e/o di eseguire comandi semplici o muovere le estremità. La RM è la tecnica di riferimento per la conferma diagnostica strumentale di ictus post-operatorio per la sua elevata sensibilità e specificità. Nella routine clinica la scelta diagnostica strumentale spesso ricade sulla tomografia computerizzata(TC).

Diversi meccanismi fisiopatologici possono essere responsabili del danno neurologico durante gli interventi in cardiocirurgia: la microembolizzazione, più frequentemente da materiale ateromasico aortico durante o dopo il clampaggio del vaso, ma anche come conseguenza della attivazione emostatica della circolazione extracorporea (CEC). L'ipoperfusione cerebrale è sicuramente più probabile nei pazienti

con una precedente vasculopatia cerebrale ed in quelli con una spiccata tendenza all'eteromasia, come nel caso dei pazienti diabetici e dislipidemici. Un altro ruolo fondamentale lo gioca la comparsa di Fibrillazione atriale. Tali episodi infatti complicano oltre il 30% degli interventi di rivascularizzazione ed una percentuale ancora più elevata si osserva negli interventi di chirurgia valvolare. Ad essa viene attribuito circa un quarto degli ictus postoperatorio ed è stata dimostrata la comparsa di una media di 2,5 episodi di fibrillazione atriale, prima di un evento ischemico cerebrale.

Non del tutto chiarito è il ruolo della rivascularizzazione a cuore battente in assenza di circolazione extracorporea nel ridurre il rischio di eventi cerebrovascolari.

Uno studio su oltre 16,000 pazienti ha mostrato una riduzione di eventi neurologici nei pazienti trattati a cuore battente (2,5% vs 39% nei pazienti in CEC), mentre un recente studio in cui è stata impiegata la RM non ha mostrato significative differenze fra CEC ed Off pump. L'impiego di tecniche di rivascularizzazione a cuore battente, che utilizzano solo impianti con arterie mammarie, consentendo così di evitare la manipolazione dell'aorta, si associano ad un rischio minore, ma non è assente.

In una recente revisione vengono riportate le possibili diverse strategie di protezione neurologica che possono essere adottate prima (identificazione dei pazienti ad alto rischio, consentendo una corretta programmazione della tecnica chirurgica), durante e dopo l'intervento chirurgico in maniera tale da ridurre il rischio di ictus postoperatorio.

Nella prevenzione primaria degli ictus ischemici di origine cardioembolica l'esame ecocardiografico ed in particolare l'esame trans esofageo (ETE), si sono dimostrati di notevole utilità consentendo di identificare potenziali

condizioni ad elevato rischio, come possibili sedi emboliche di origine cardiogena.

In un altro studio (23) sono stati valutati 700 pazienti con malattia cardiovascolare multi vasale. Di questi, 429 pazienti non hanno avuto manipolazione dell'aorta, mentre in 271 casi si è proceduto ad un clampaggio laterale dell'aorta ascendente. La frequenza di malattie aterosclerotiche nei pazienti senza clampaggio aortico era più alto rispetto ai pazienti con clampaggio (17,4% vs 5,1%). Nella procedura senza clampaggio è stato usato condotto arterioso (87% vs 90%). L'incidenza di stroke è stata di 0,2% vs 2,2%, ($P = 0,01$), nei confronti dei pazienti in cui c'è stato un clampaggio laterale, con la dimostrazione che il rischio di ictus cerebrale postoperatorio è maggiore nei pazienti che vengono sottoposti a rivascolarizzazione miocardica a cuore battente con clampaggio laterale dell'aorta rispetto a quelli senza clampaggio.

Strategie per ridurre microembolie

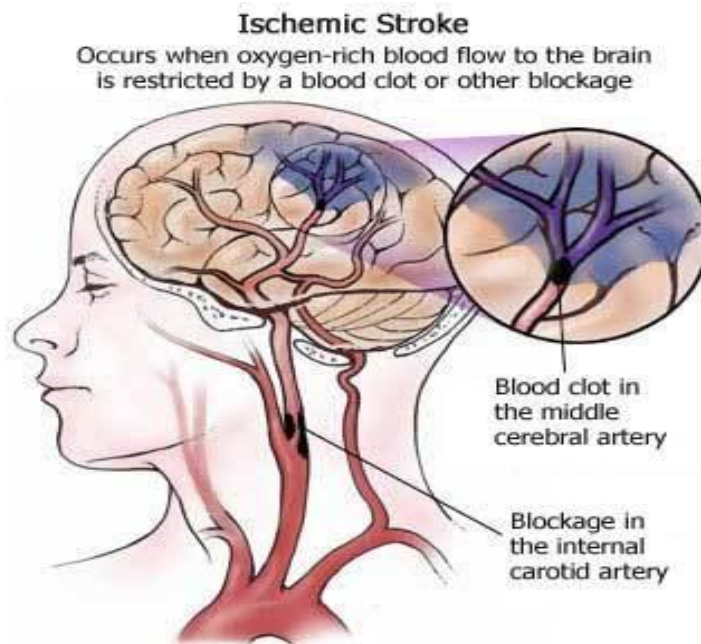


Figura 4.3

I principali metodi sono:

- Adeguata anticoagulazione
- Ossigenatore a membrana
- Lavaggio del sangue aspirato dal campo
- Filtrazione reservior
- Sicurezza di suture intorno delle cannule
- Controllo di tutti siti di entrata dell'aria nella pompa
- Rimozione dell'aria(burgare)
- Prevenzione di embolie aterosclerosi
- Perfusioni selettive cerebrali
- Eco trans- toracico per cercare placche aterosclerotiche in sito di cannulazione aortica

PRESENTAZIONE DELLO STUDIO

Materiali e metodi

Struttura dello studio

Questo studio è uno studio retrospettivo; tutti i dati relativi ai pazienti ed al periodo del ricovero nel nostro centro, sono stati raccolti consultando il database di gestione pazienti correntemente in uso presso la nostra unità operativa. In questa tesi vengono esaminati i risultati ottenuti, dal Gennaio 2007 al Dicembre 2011, in tutti i pazienti sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione miocardica. Stabilendo come endpoint dello studio:

- La probabilità di complicanze neurologiche dopo rivascolarizzazione miocardica.
- Confrontare la probabilità di complicazioni neurologiche delle due tecniche chirurgiche di bypass aorto- coronarico, ossia on ed off-pump.
- Valutare alcuni fattori che influenzano l'incidenza di complicanze neurologiche

Popolazione dello studio e Dati preoperatori

La popolazione trattata era composta da un totale di 1147 pazienti(maschi , n= 896(78,1%); femmine, n= 251(21,9%) (Tabella 5.1), con un'età media di $69 \pm 9,7$ (< 70 anni n= 541(49,3%); ≥ 70 anni ,n= 606(50,7%))(Tabella 5.2).

Sesso	Maschio	Femmina	Totale
%(N)	78.1 (896)	21.9 (251)	100(1147)

Tabella 5.1:Popolazione studiata in base di sesso

Età	< 70anni	≥ 70 anni	Totale
%(N)	49.3 (541)	50,7 (606)	100(1147)

Tabella 5.2: Popolazione studiata in base dell'età

In questa popolazione 526 (45,8%) pazienti presentavano familiarità positiva per malattie cardiovascolari; 877 (76,5%) pazienti erano ipertesi, 385 (33,6%) erano portatori di diabete mellito. Il 40,5% (464 pazienti) erano fumatori e 37 pazienti (3,2%) era affetto da insufficienza renale cronica, 688(60%) presentava dislipidemia. Il 4,9% (56 pazienti) aveva già un quadro di patologia cerebrovascolare all'anamnesi.

Fattori di rischio - % (numero pazienti)	Presenza	Assenza
Familiarità	45.8 (526)	54.2 (621)
Ipertensione arteriosa	76.5 (877)	23.5 (270)
Diabete mellito	33.6 (385)	66.4 (762)
Fumo	40.5 (464)	59.5 (683)
Precedenti malattie cerebro-vascolari	4.9 (56)	95.1 (1091)
Dislipidemia	60.0 (688)	40.0 (459)
Insufficienza renale cronica	3.2 (37)	96.8 (1110)

Tabella 5.3: Popolazione studiata in base di fattori di rischio cardiovascolare

Nella fase preoperatoria i pazienti sono stati sottoposti ad esame elettrocardiografico, coronarografico, ecocardiografico ed eco Color Doppler dei tronchi sovraortici.

All'esame ecocardiografico è stata valutata la frazione d'eiezione e la presenza di calcificazioni della parete aortica. Tramite l'esame Eco-Color-Doppler dei tronchi sovra aortici è stata valutata la presenza o meno di condizioni patologiche delle arterie carotidi e delle arterie vertebrali per un corretto inquadramento delle condizioni della vascolarizzazione periferica. Al controllo elettrocardiografico pre-operatorio 50 pazienti (4,4%) presentavano fibrillazione atriale, mentre i restanti erano in ritmo sinusale (95,6%).

L'eco-Color Doppler dei tronchi sovraortici ha evidenziato 285(24,8%) pazienti con lieve aterosclerosi carotidea, 214(18,7%) presentavano una

stenosi non emodinamicamente significativa (<70%) ed invece nei 648(56,5%) dei casi le arterie carotidi erano nella norma.

arterie carotidi	Normali	Aterosclerosi	stenosi<70%	Totale
%(N)	56,5(56,5)	24,8(285)	18,7(214)	100(1147)

Tabella 5. 4 : Popolazione studiata in base dello stato delle arterie carotidi

Dati operatori

La procedura chirurgica è stata eseguita in tutti casi in anestesia generale. L'accesso chirurgico è stata una sternotomia mediana nel 99.6% dei casi e solo in 4 pazienti è stato eseguito un accesso chirurgico mini-invasivo (minitoracotomia antero-laterale sinistra).

A seconda della condizione clinica preoperatoria dei pazienti, del tipo della patologia coronarica e dell'esperienza del chirurgo operatore, gli interventi chirurgici sono stati eseguiti attraverso tre tecniche di rivascolarizzazione miocardica:

- Tradizionale con ausilio della macchina cuore polmone nel 46,7% (n=536)
- In assistenza cardiocircolatoria nel 5,1% (n=59)
- A cuore battente nel 48,1% (n= 552)

Tecnica di CABG	OFF PUMP	Assistenza di CEC	ON PUMP	Totale
%(N)	48,1(552)	5,1(59)	46,7(536)	100(1147)

Tabella 5. 5 : Popolazione studiata in base della tecnica chirurgica eseguita

I condotti principali utilizzati per eseguire i bypass sono state le arterie mammarie (sia la destra che la sinistra), la vena grande safena e l'arteria radiale. Il numero ed il sito delle anastomosi è stato valutato in base all'anatomia coronarica, alla effettiva fattibilità della procedura ed alla scelta personale del chirurgo operatore. La media dei bypass eseguiti in questa popolazione è stata di $3 \pm 0,9$. (Tabella 5.6, 5.7)

N° bypass	1	2	3	4	5	media
N pazienti con complicanze neurologiche	0	4	9	7	1	3
N pazienti senza complicanze neurologiche	12	119	272	145	26	3
Totale	12	123	281	152	27	

Tabella 5. 6 :Popolazione CABG-ON PUMP in base di numero di bypass eseguiti

N° di bypass eseguiti	1	2	3	4	5	media
N pazienti con complicanze neurologiche	1	7	4	2	1	3
N pazienti senza complicanze neurologiche	57	184	213	76	7	3
Totale	58	191	217	78	8	

Tabella 5.7 :Popolazione CABG-OFF PUMP in base di numero di bypass eseguiti

Nella popolazione sottoposta a rivascolarizzazione miocardica Off-Pump nel 46.4% dei casi (256) è stata utilizzata una rivascolarizzazione totalmente arteriosa, senza clampaggio parziale dell'aorta. Mentre in 296 (53,6%) pazienti sono stati eseguiti anche by-pass con condotti venosi.(Tabella 5.8)

%(N)	on pump	off pump
Bypass venoso ± bypass arterioso	76,1(453)	53,6(296)
Solo bypass arterioso	23,9(142)	46,4(256)
Totale	100(595)	100(552)

Tabella 5.8 : popolazione studiata in base del tipo di bypass eseguito

La scelta di una procedura o meno poteva essere anche cambiata al momento dell'apertura del torace, in quanto la presenza di importanti calcificazioni della parete aortica, non rilevata allo screening pre-operatorio, poteva far virare la scelta verso una procedura Off-Pump, evitando le procedure di cannulazione e clampaggio dell'aorta. Abbiamo calcolato che un totale di 965 pazienti (84%) è stato sottoposto a rivascolarizzazione miocardica che ha reso necessario un clampaggio aortico (parziale e/o totale) mentre nel 16% (182) non è stata utilizzata questa procedura.

Clampaggio aortico	Con	Senza	Totale
%(N)	84(965)	16(182)	100(1147)

Tabella 5.9 : Lo stato dell'aorta durante procedura chirurgica nella popolazione studiata

La durata media della Circolazione extracorporea della popolazione in studio è stata di 84 ± 29 min, mentre la durata media del clampaggio aortico è stata di 55 ± 18 min. Durante la CEC il valore medio dell'emoglobina è stato di $8,7 \pm 3,7$.

Risultati

Complicanze neurologiche post-operatorie durante la degenza presso la nostra unità Operativa sono state evidenziate in 36 pazienti (3,1%), mentre i restanti 1111 non hanno mostrato alcuna complicanza neurologica post-operatoria con quadri sintomatologici differenti, dalla perdita di coscienza fino all'ictus cerebri. La TC cranio di 10 pazienti ha mostrato ischemia cerebrale acuto.

Della popolazione totale i 552 pazienti sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione miocardica a cuore battente 14 hanno presentato complicanze neurologiche. Mentre dei 595 pazienti sottoposti a rivascolarizzazione miocardica tradizionale (on pump od in assistenza) le complicanze neurologiche sono state rilevate in 22 pazienti.

L'incidenza di complicanze neurologiche post- operatorie totali viene stimata al $3,1 \pm 0,3$ %. Andando a valutare invece questo stesso valore nelle due differenti popolazioni (On-Pump ed Off-Pump) si è visto che nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione in circolazione extra-corporea la percentuale di complicanze neurologiche è stata di $3.5 \pm 0.3\%$, mentre del $2.7 \pm 0.2\%$ nella popolazione sottoposta a rivascolarizzazione Off-Pump. ($\alpha < 0,0001$, $P = 0,0871$); dal punto di vista statistica questa differenza è significativa e l'incidenza di complicanze neurologiche post-operatorie è minore nell' off pump rispetto a coloro che invece hanno subito una procedura On- pump.

Circolazione extracorporea	ON pump %(N)	OFF pump %(N)
Pazienti con complicanze neurologiche	58,3(21)	41,7(15)
Pazienti senza complicanze neurologiche	51,7(574)	48,3(537)

Tabella 5.10 : Distribuzione dei pazienti con le complicanze neurologiche post-operatorie in base della tecnica chirurgica

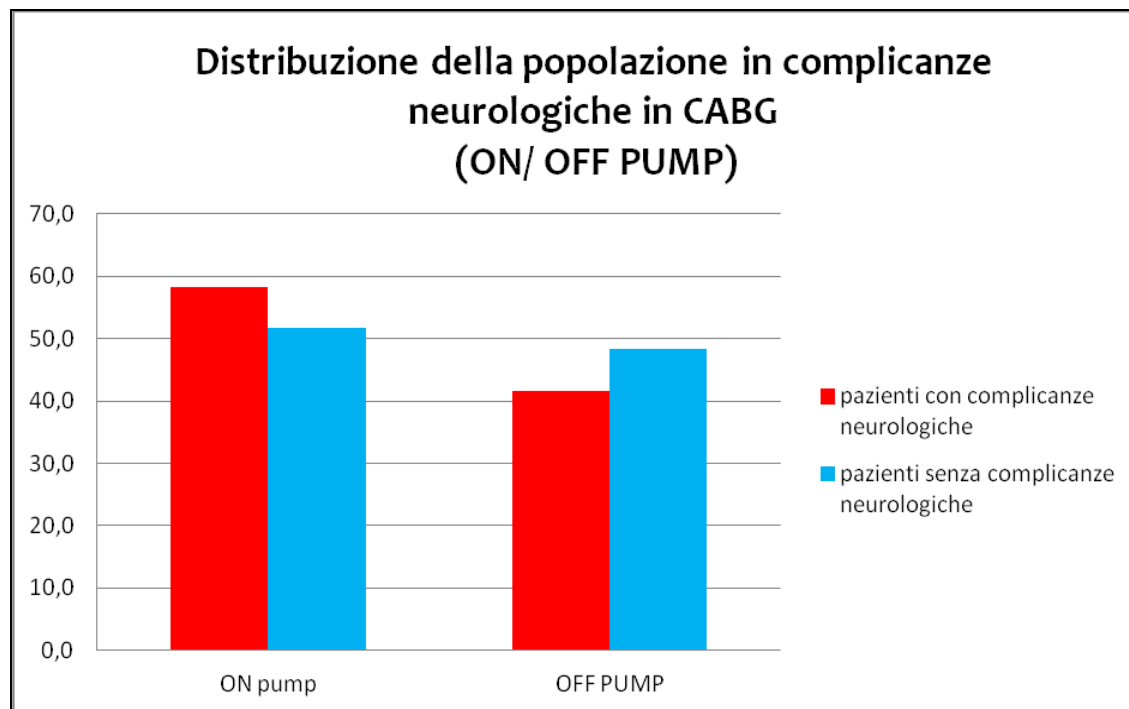


Figura 5.1

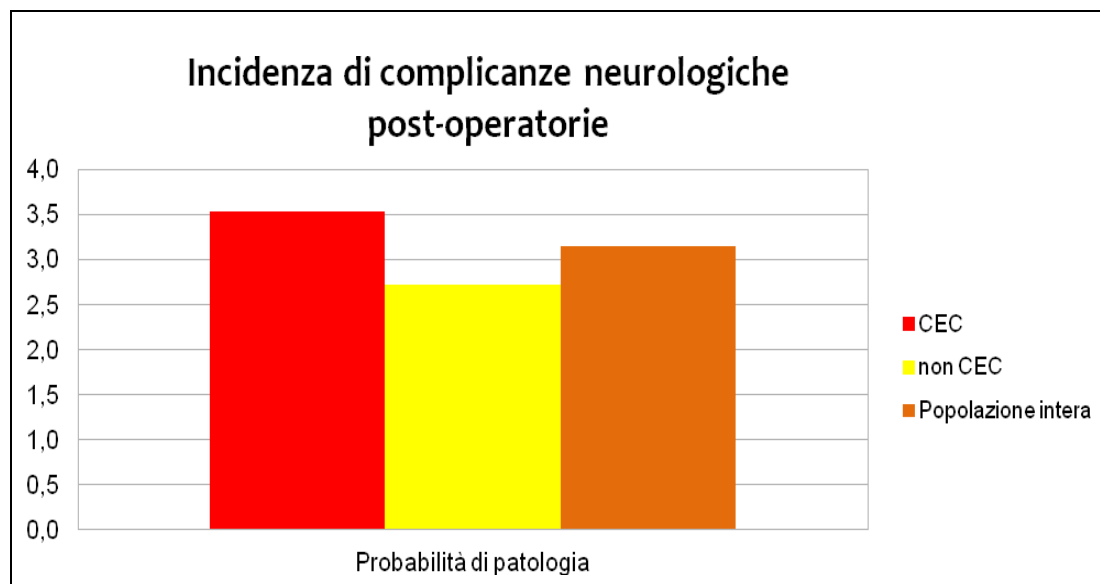


Figura 5.2

$\alpha < 0,0001$, $P = 0,0871$

Circolazione extracorporea(CEC)	Tempo(min)	Dev.standard
Pazienti con complicanze neurologiche	98	33
Pazienti senza complicanze neurologiche	84	29
Media	84	29

Tabella 5.11 : Tempo media di circolazione extracorporea($\alpha < 0,0001$, P value: 0,6; Tempo della circolazione extracorporea non ha un ruolo significativo)

Emoglobinemina minimo durante la CEC	Emoglobina	Dev.standard
Pazienti con complicanze neurologiche	7,5	0,9
Pazienti con complicanze neurologiche	8,8	3,8
Media	8,7	3,7

Tabella 5.12 : Il valore minimo dell'emoglobinemina durante la circolazione extracorporea($\alpha < 0,0001$, P value = 0,8; la differenza non è significativa)

- Tra i pazienti che hanno subito deficit neurologici post- operatorio (36 tot), 30 (83%) hanno avuto un intervento in cui è stata clampata l'aorta mentre nei rimanenti 6 (17%) non è stato necessario. Nella popolazione di pazienti che non ha presentato complicanze neurologiche, il clampaggio aortico è stato eseguito in 935 casi (84%) mentre in 176 casi (16%) non è stato utilizzato. Statisticamente differenza non risultata significativa. ($\alpha < 0,0001$, P = 0,0001)

Clampaggio aortico	Con clamp % (N)	Senza Clamp % (N)
Pazienti con complicanze neurologiche	3,1(30)	3,3(6)
Pazienti senza complicanze neurologiche	96,9(935)	96,71(76)
Totale	100(965)	100(182)

Tabella 5.13 : Distribuzione della popolazione in base di clampaggio dell'aorta

Clampaggio aortico	Tempo(minuti)	Dev.standard
Pazienti con complicanze neurologiche	61	21
Pazienti senza complicanze neurologiche	55	18
Media	55	18

Tabella 5.14 : Distribuzione della popolazione in base di tempo di clampaggio dell'aorta

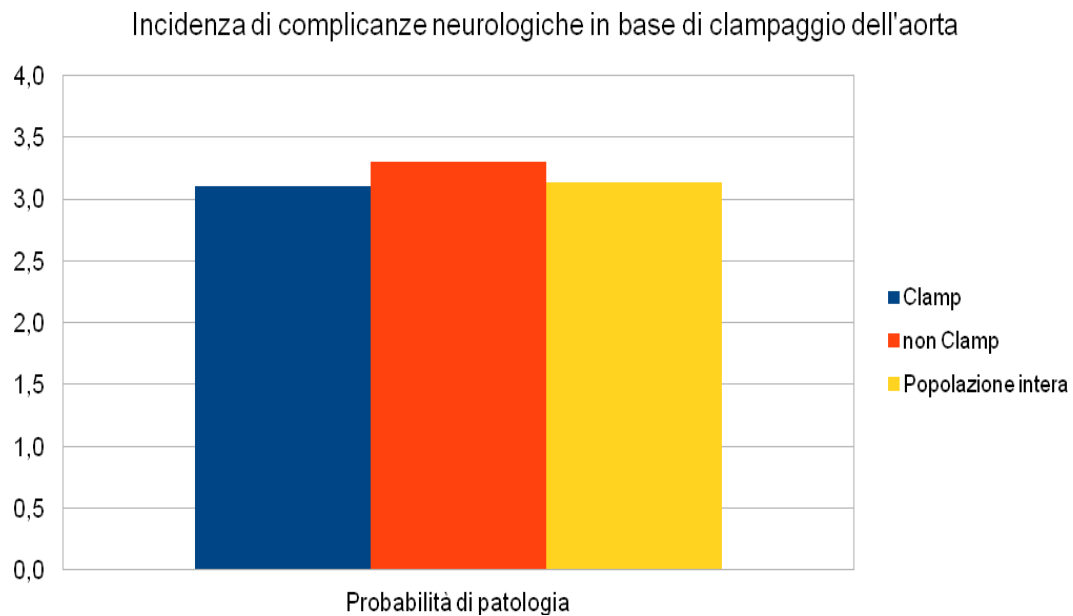


Figura 5.3

$\alpha < 0,0001$, $P = 0,0001$

- 15 pazienti su 36 (41.7%) con complicanze neurologiche avevano parete aorta calcifica. La probabilità della presenza di aorta calcifica nei pazienti con complicanze è di $6.6 \pm 0.4\%$, mentre scende a 2.3 ± 0.2 nei pazienti che non presentavano aorta calcifica che, sulla base della differenza relativa, fa sì che la presenza di calcificazioni aortiche risulti statisticamente significativa per l'aumento dell'incidenza di eventi neurologici postoperatori.

Figura 5.4

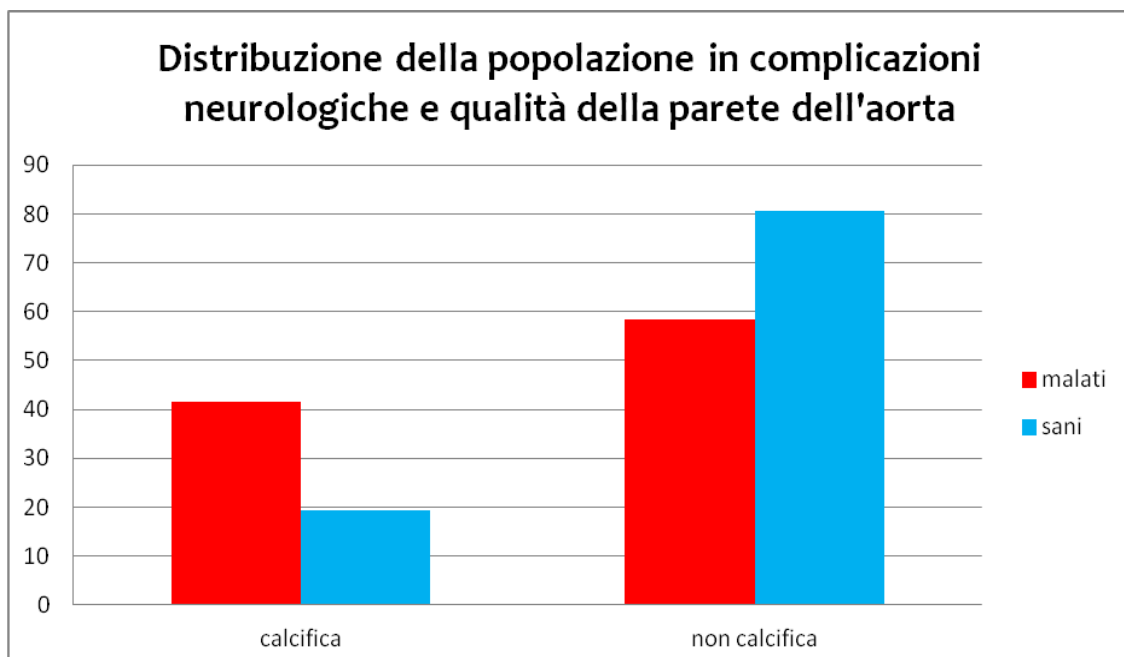


Tabella 5.15 : Distribuzione della popolazione alla base di qualità di parete aortica

Calcificazione della parete dell'aorta	Presenza%(N)	Assenza %(N)
Pazienti con complicanze neurologiche	41(15)	59(21)
Pazienti senza complicanze neurologiche	19(229)	81(918)

- Tra i pazienti che hanno avuto complicanze neurologiche 16 (44%) hanno presentato fibrillazione atriale postoperatoria, mentre si è verificata in 285 pazienti 826%) nel gruppo senza complicanze neurologiche. Quindi possiamo affermare che la probabilità di insorgenza di complicanze neurologiche sia del 7.5 ± 0.5 % nei pazienti con insorgenza di fibrillazione atriale postoperatoria, mentre risulti del 2.1 ± 0.1 in coloro che non presentino tale condizione; possiamo quindi affermare che l'insorgenza di Fibrillazione atriale risulti un fattore statisticamente significativo per l'insorgenza di complicanze neurologiche post-operatorie. ($\alpha < 0,0001$, $P = 0,1019$)

Tecnica chirurgica effettuata	On pump	off pump
Insorgenza di fibrillazione atriale post-op(%)	9,5	5,6
Non insorgenza di fibrillazione atriale post-op(%)	2,2	2,0

Tabella 5-16 : Insorgenza di fibrillazione atriale post- operatoria in popolazione studiata

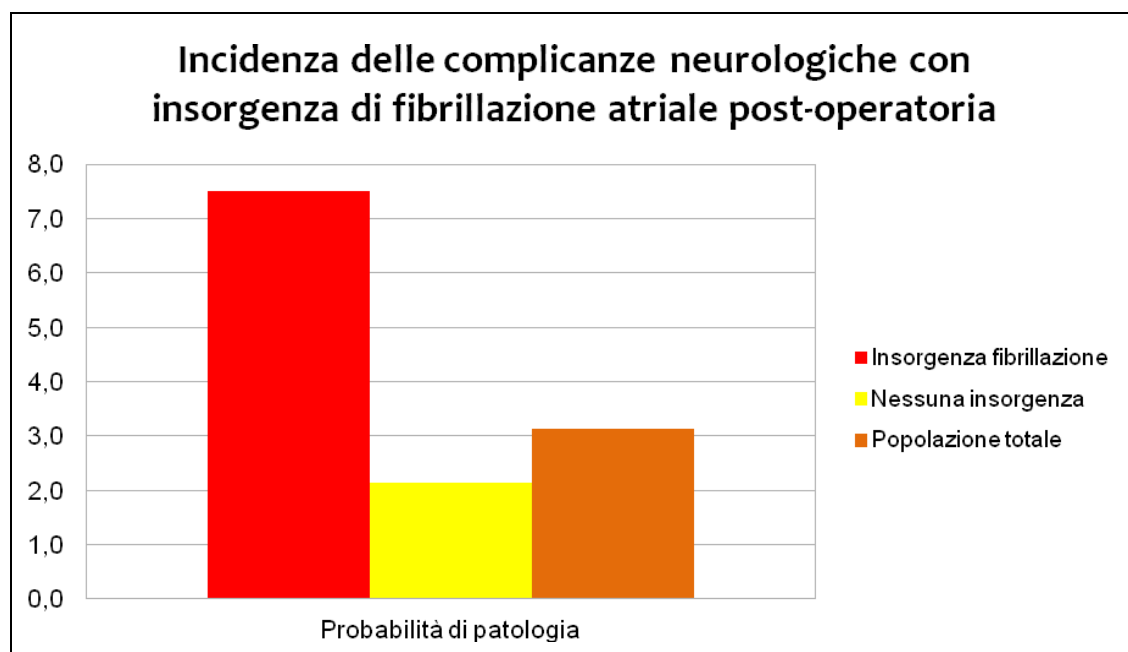


Figura 5.5

$\alpha < 0,0001$, $P = 0,1019$

Insorgenza di fibrillazione atriale post-op	Si %(N)	No %(N)
Pazienti con complicanze neurologiche	7(16)	2,2(20)
Pazienti senza complicanze neurologiche	93(213)	97,8(934)
Totale	100(229)	100(954)

Tabella 5.17 : Distribuzione della popolazione in base ritmo cardiaco post operatorio

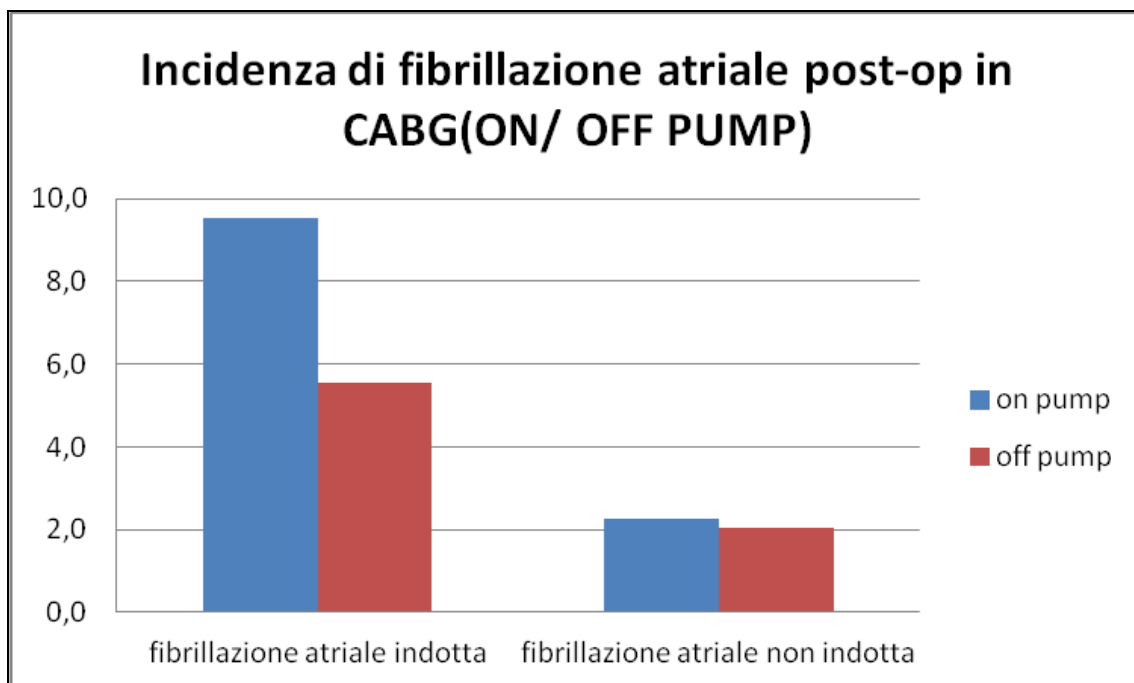


Figura 5.6

$\alpha < 0,0001$, $P = 0,18$

- Nella nostra popolazione con deficit neurologico in 10(27,8%) le arterie carotidi nel controllo pre-operatorio erano normali, in 16(44,4%) si evidenziava aterosclerosi delle carotidi e nei 10(27,8%) stenosi delle carotidi emodinamicamente non significativa; mettendo in confronto i pazienti senza complicanze neurologiche con lo stesso raggruppamento (vedi tabella 5.18), viene confermato una patologia delle arterie carotidi in modo significativo che aumenta l'insorgenza di deficit neurologici postoperatori ($\alpha < 0,0001$, $P = 0,3387$)

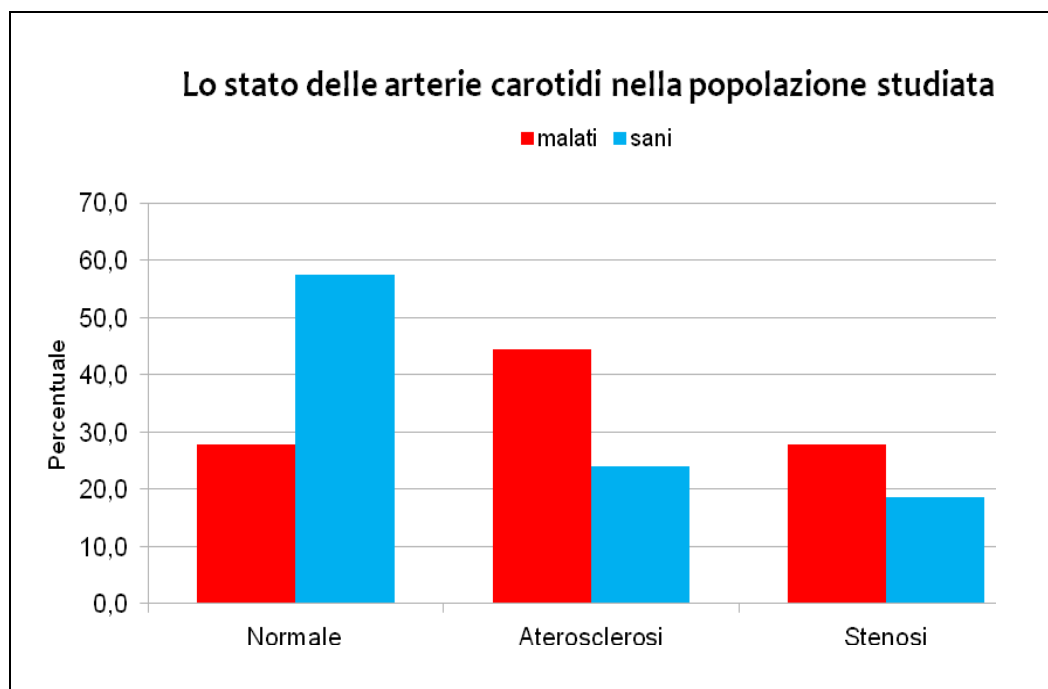


Figura 5.7

$\alpha < 0,0001$, $P = 0,3387$

complicanze neurologiche	Presenza	Assenza
Carotidi normali	10(27,8)	638(57,4)
Aterosclerosi delle carotidi	16(44,4)	269(24,0)
Stenosi < 70% delle carotidi	10(27,8)	204(18,5)

Tabella 5.18 : Condizioni delle carotidi in popolazione studiata

- Nei pazienti con intervento di cuore battente che hanno subito deficit neurologico 12 pazienti (80%) sono stati sottoposti ad anastomosi prossimale con la vena grande safena sull'aorta ascendente, mentre nei pazienti senza complicanze neurologiche in procedura cuore battente 288 pazienti (53,6%) avevano bypass prossimale sull'aorta ascendente; Statisticamente si può affermare che eseguire anastomosi sull'aorta ascendente risulti un fattore significativo per l'insorgenza di complicanze neurologiche post-operatorie. ($\alpha < 0,0001$, $P = 0,0174$)

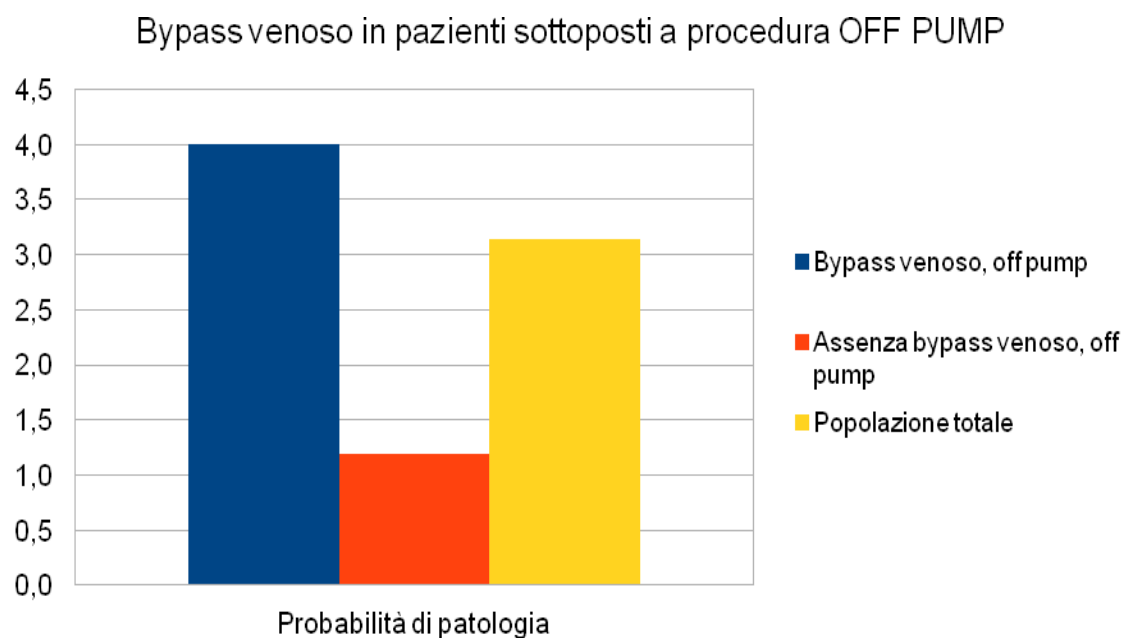


Figura 5.7

$\alpha < 0,0001$, $P = 0,0174$

Eseguire bypass venoso sull'aorta	Si	No
Pazienti con complicanze neurologiche	12(80%)	3(20%)
Pazienti senza complicanze neurologiche	288(53,6%)	149(46,4)

Tabella 5.19 : Pazienti operati in procedura off- pump in base eseguire bypass prossimale venosa sull'aorta

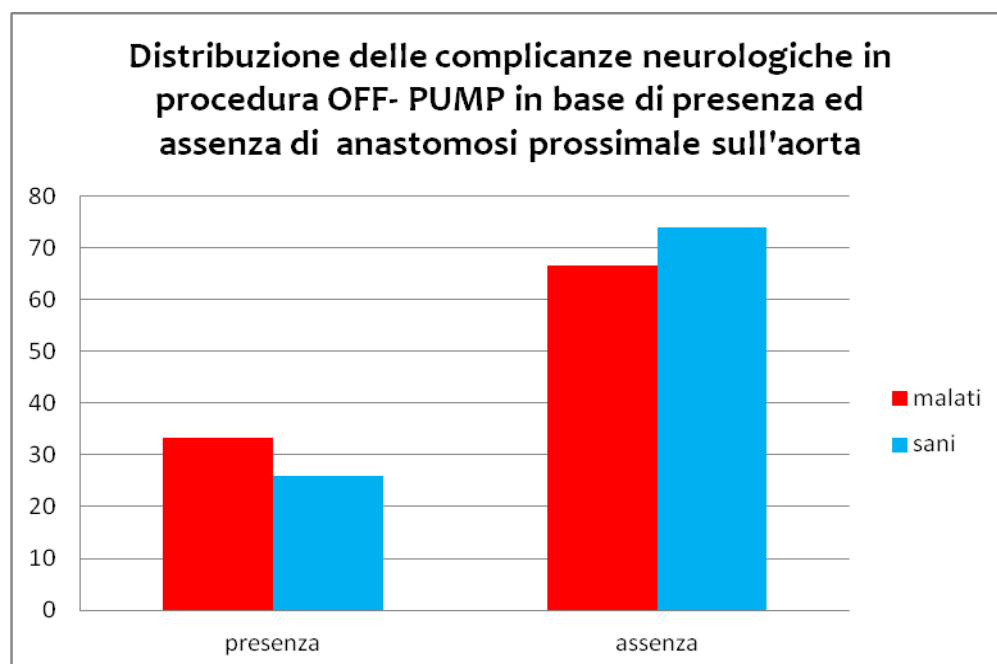


Figura 5.8

$\alpha < 0,0001$, $P = 0,0174$

ALCUNE TABELLE E FIGURE INTERESSANTI

Fattori di rischio - % (numero pazienti)			α	P
Età	<70 anni	>=70 anni		
	49.3 (541)	50.7 (556)	<0.0001	0,0817
Sesso	Maschio	Femmina		
	78.1 (896)	21.9 (251)	<0.0001	0,9602
	Assenza	Presenza		
Familiarità	54.2 (621)	45.8 (524)	<0.0001	0,3799
Iipertensione arteriosa	23.5 (270)	76.5 (877)	<0.0001	0,5566
Diabete mellito	66.4 (762)	33.6 (385)	<0.0001	0,2961
Fumo	59.5 (683)	40.5 (464)	<0.0001	0,0708
Precedenti malattie cerebro-vascolari	95.1 (1091)	4.9 (56)	<0.0001	0,0782
Dislipidemia	40.0 (459)	60.0 (688)	<0.0001	0,8376
Insufficienza renale cronica	96.8 (1110)	3.2 (37)	<0.0001	0,0781

Tabella 5.20: Fattori di rischio in pazienti trattati

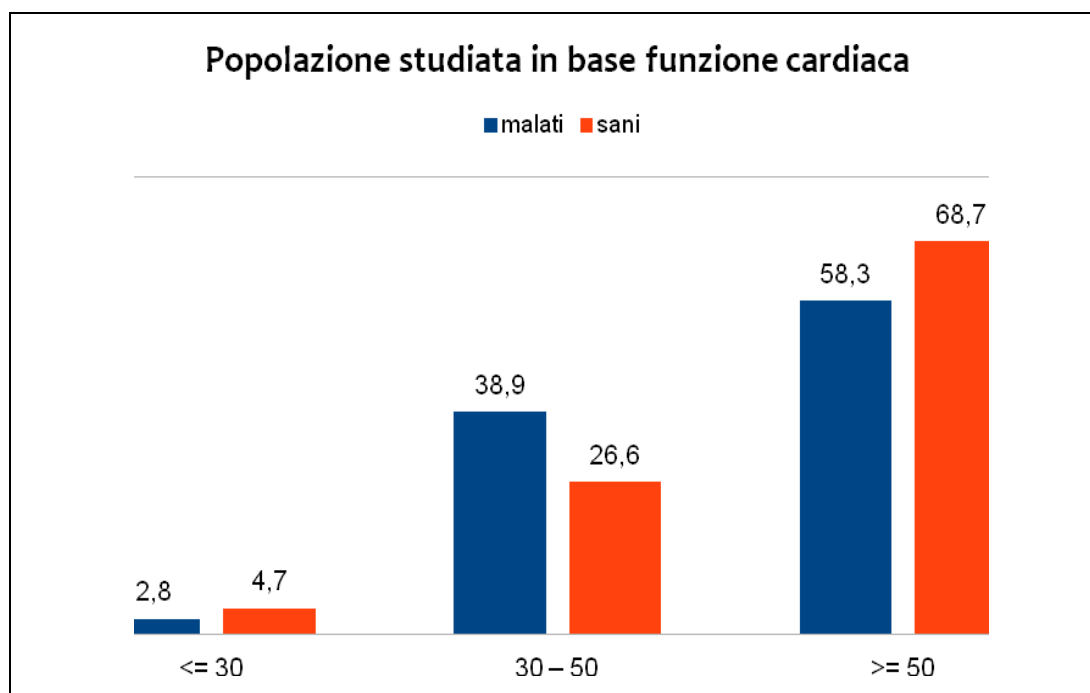


Figura 5-9

$\alpha < 0,0001$, $P = 0,1828$

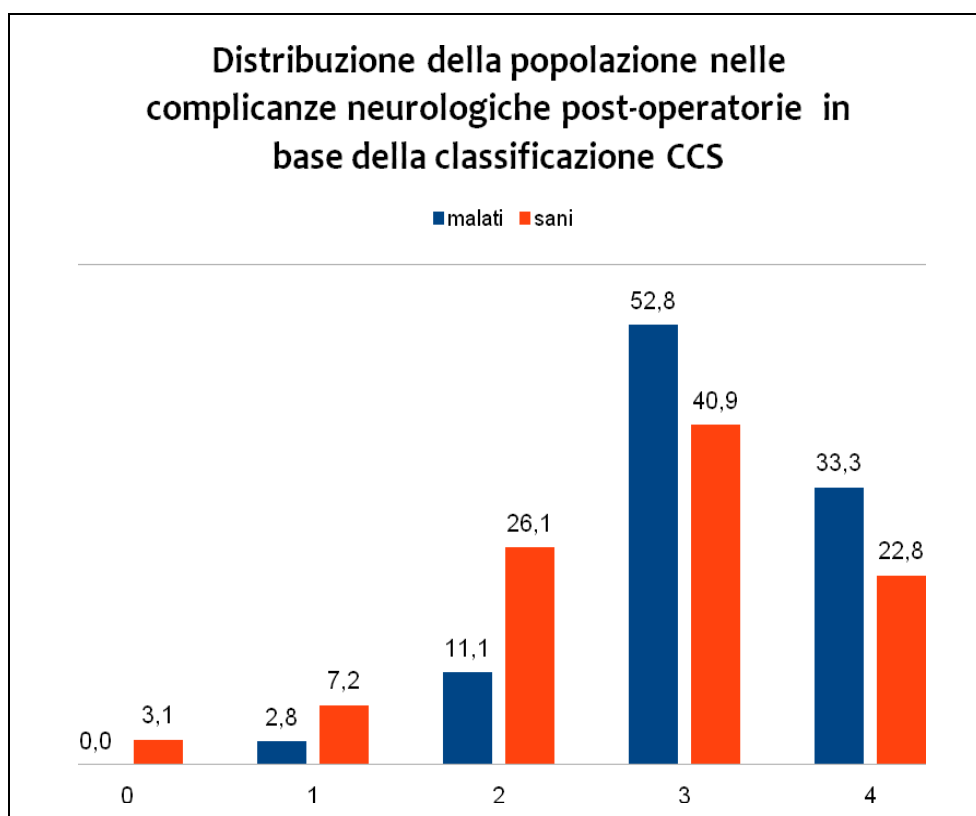


Figura 5.10

$\alpha < 0,0001$, $P = 0,0963$

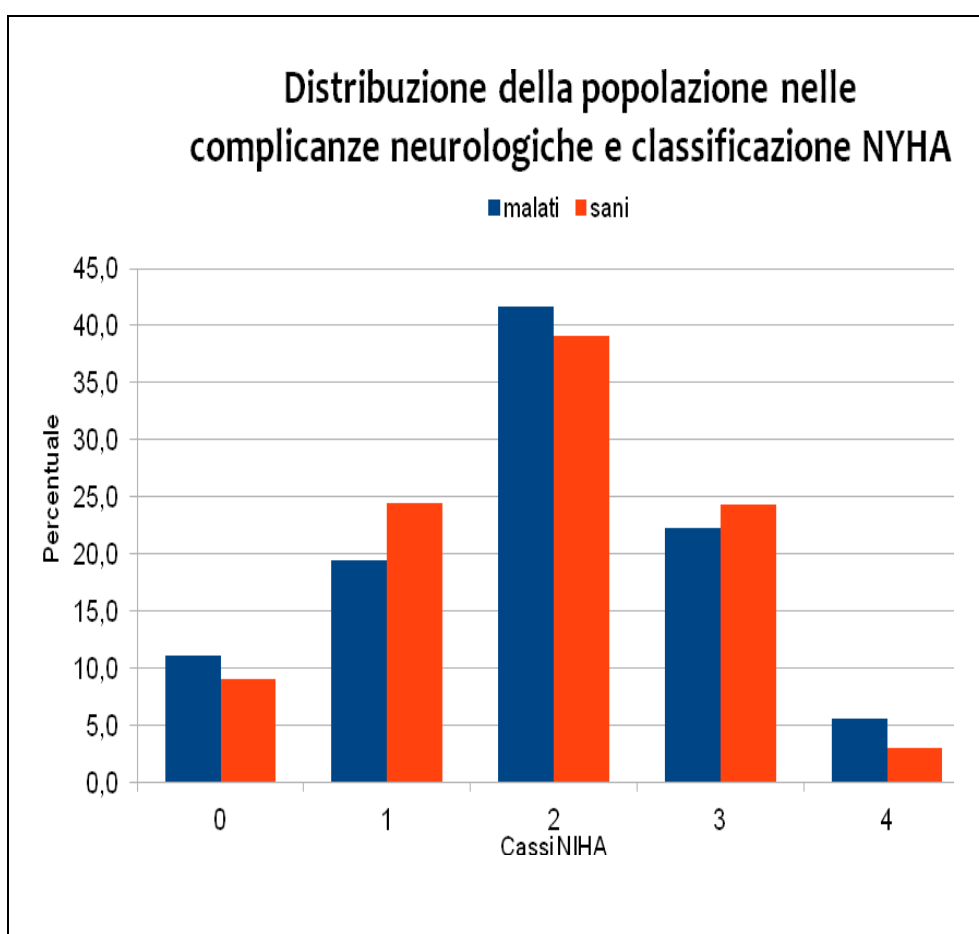


Figura 5.11

$\alpha < 0,0024$, $P = 0,774$

Discussione

Il monitoraggio cerebrale in cardiocirurgia è uno dei termini più dibattuti, sia per la difficoltà ad ottenere una metodica affidabile sia perché le complicanze cerebrali incidono per il 3-5 percento sull'outcome del paziente cardochirurgico. I deficit neurologici possono riguardare sia le funzioni cognitive più frequentemente reversibili a 6 -12 mesi, oppure presentarsi come stroke franco.

Fattori di rischio per sviluppo di alterazioni cerebrali, considerati in diversi studi sono : età(> 70 anni), patologia cerebrovascolare, diabete mellito, ipertensione arteriosa, aterosclerosi dell'aorta, procedure a cuore aperto, instabilità emodinamica, cardiopolmonari bypass(CPB) più di 90 minuti, cannulazioni aortiche ripetute e manovre di clampaggio sull'aorta calcificata. Da un punto di vista fisiopatologico, il danno cerebrale può essere attribuito all'inadeguato flusso cerebrale(CBF), locale o globale, come conseguenza di ipoperfusione o secondario ad eventi embolici.

- Questo studio valuta l'incidenza di complicazioni neurologiche post-operatorie nei pazienti sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione miocardica mediante sternotomia mediana dal gennaio 2007 al dicembre 2011(N =1147 pazienti).
- A seconda della condizione clinica pre-operatoria dei pazienti, del tipo della patologia coronarica e dell'esperienza del chirurgo operatore, gli interventi chirurgici sono stati eseguiti attraverso tre tecniche di rivascolarizzazione miocardica: Tradizionale con ausilio della macchina cuore polmone nel 46,7% (n=536), in assistenza cardiocircolatoria nel 5,1% (n=59) ed a cuore battente nel 48,1% (n= 552).
- I pazienti trattati sono stati 1147(maschi , n= 896(78,1%); femmine, n= 251(21,9%), con un'età media di 69± 9,7 (< 70 anni n= 541(49,3%); ≥70 anni ,n= 606(50,7%)).

- 1- Ci sono molti studi che valutano l'incidenza di complicanze neurologiche post-operatorie nei pazienti cardochirurgici in

particolare quelli sottoposti a rivascolarizzazione miocardica; tali studi tuttora trovano disaccordo sul fatto che l'intervento a cuore battente avrà priorità rispetto all'intervento tradizionale in circolazione extracorporea seppure non abbiano differenza significativa; Comunque incidenza dell'ictus come è stata stimata nel 2005 dall' American Heart Association(107) in uno studio su 387 pazienti sottoposto a CABG tra 33- 84 anni di età(76% maschi)con follow up di 52 mesi, ha stimato incidenza dell'ictus del 7%(26 casi). C'era un rischio maggiore in età oltre i 70 anni ed anche nei pazienti con aterosclerosi dell'aorta ascendente, angina instabile nel pre-operatorio, BPCO e una storia importante di eventi neurologici in preoperatorio.

L'altro studio ha stimato incidenza di stroke dopo interventi cardiocirurgici 0,4- 13,8%(108).

Nel 2000, Cardiac Surgical Association, in uno studio ha valutato incidenza di storke nei pazienti a basso rischio di 1,3% in rivascolarizzazione miocardica on pump é 0,9% in off pump(P = 1,0), mentre nei pazienti con il rischio medio 4,2% on pump e 3,2% off pump(P = 0,787). Nei pazienti con il rischio alto questo valore 4,9% in on pump e nessun caso in off pump(P = 0,337).

L' università di Wurzburg nel 2002(109), ha stimato incidenza di complicanze focali(ictus- TIA) dopo rivascolarizzazione miocardica tra il 3% ed il 5%(3,9% nell'on pump e 2,2% nell'off pump) ed incidenza minore nell' off pump in modo significativo. Sembravano esserci microemboli, ipoperfusione cerebrale, ma il preciso meccanismo non è stato ben chiarito.

Due studi non randomizzati su pazienti sottoposti a rivascolarizzazione miocardica con ateromasia severa aortica hanno mostrato che mortalità ed ictus erano maggiore in circolazione extracorporea. Primo studio fatto da Sharony e coll aveva valutato rischio di mortalità del 11,4% nei pazienti in CEC vs 3,8% nei off pump(P =0,003) ed il rischio di ictus era del 4,7% in CEC vs 2,4% nei off pump(P =0,08), invece dopo un anno, la mortalità era 11,4% in CEC vs 6,5% nei off pump(P =0,058) ed incidenza di ictus 5,7% vs 1,6% nei off pump(P =0,03).

In New York, John e colleghi nel 1995 hanno studiato 19,224 pazienti con bypass aorto-coronarico con incidenza di ictus postoperatorio 1,4%. Secondo questo studio fattori di rischio per ictus sono: età, malattie vascolari periferiche e diabete, calcificazione aortica, insufficienza renale e precedente ictus.

Invece un nuovo studio su 10,860 pazienti sottoposti a rivascolarizzazione miocardica tra 1986-1996 fatto da Puskas e coll, mostra che l'ictus succede nel 2,2% e fattori di rischio sono età, TIA precedente, aterosclerosi delle carotidi.

- Complicanze neurologiche post-operatorie durante la degenza presso la nostra unità Operativa sono state evidenziate in 36 pazienti (3,1%), mentre i restanti 1111 non hanno mostrato alcuna complicanza neurologica post- operatoria con quadri sintomatologici differenti, dalla perdita di coscienza fino all'ictus cerebri. La TC cranio di 10 pazienti ha mostrato ischemia cerebrale acuta.
- L'incidenza di complicanze neurologiche post- operatorie totali viene stimata al $3,1 \pm 0,3$ %. Nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione in circolazione extracorporea la percentuale di complicanze neurologiche è stata di $3.5 \pm 0.3\%$, mentre del $2.7 \pm 0.2\%$ nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione Off-Pump ($\alpha < 0,0001$, $P = 0,0871$); per cui l'incidenza era minore nell' off pump in modo significativa.

3- A differenza del nostro studio, Dijk e coll, nei tre mesi post-operatori, non hanno trovato differenze particolari tra pazienti sottoposti a CABG off pump e CABG on pump per il successo di problemi cognitivi ed hanno suggerito che ipoperfusione cerebrale può succedere sia in pompa che senza impegno di pompa.(110) Come questo ci sono anche altri studi(111).

4- Studi hanno considerato le cause multifattoriali per i danni cerebrali post- operatori e per ipoperfusione cerebrale ed embolie.(112); Anche il nostro studio ha confermato che ci sono diversi fattori che possono causare deficit neurologico dopo intervento cardiocirurgico.

- 5- Durante manipolazione sull'aorta, clampaggio parziale dell'aorta ed anche durante cannulazione aortica si possono causare embolie ed anche distacchi di placche ateromasiche in aorta ascendente e di conseguenza anche un possibile ictus cerebrale.(113)
- Nei pazienti che sono stati sottoposti ad intervento di cuore battente con deficit neurologico 12 pazienti(80%) sono stati sottoposti ad anastomosi prossimale sull' aorta ascendente, mentre nei pazienti senza complicanze neurologiche(sempre in cuore battente) 288 pazienti(53,6%) avevano bypass prossimale sull'aorta ascendente($\alpha < 0,0001$, $P = 0,0174$); statisticamente possiamo affermare che eseguire anastomosi sull'aorta ascendente risulti un fattore significativo per l'insorgenza di complicanze neurologiche post-operatorie. Quindi anche questo caso conferma che la manipolazione sull'aorta può causare embolie ed aumentare eventi cerebrovascolari post-operatori.
- 6- Novembre 2004, Società Italiana di Chirurgia Cardiaca XXII° congresso nazionale Bologna(114), ha presentato effetti neuro-protettivi di rivascolarizzazione miocardica off pump rispetto a circolazione extracorporea. In questo studio sono stati valutati 700 pazienti con malattia cardiovascolare multivasale. Di questi, 429 pazienti non hanno avuto manipolazione sull'aorta, invece per 271 pazienti è stata clampata aorta ascendente parzialmente. Frequenza di malattie aterosclerotiche nei pazienti senza clampaggio aortico era più alto rispetto ai pazienti con clampaggio(17,4% vs 5,1%). Nella procedura senza clampaggio è stato usato condotto arterioso(87% vs 90%). Incidenza di stroke (0,2% vs 2,2%, $P = 0,01$), in questo studio si evidenzia che il rischio di ictus cerebrale postoperatorio è maggiore nei pazienti che vengono sottoposti a rivascolarizzazione miocardica a cuore battente con clampaggio laterale dell'aorta rispetto a quelli senza clampaggio: Si può dire che evitare la manipolazione sull'aorta può essere un modo per ridurre eventi cerebrovascolari postoperatori.

- Nel nostro studio clampaggio dell'aorta in modo totale o tengenziale statisticamente non ci sono rilevate differenze per insorgenza di deficit neurologici($\alpha < 0,0001$, $P = 0,0001$), mentre clampaggio aortica in aorta calcifica la differenza é significativa($\alpha < 0,0001$, $P = 0,0871$) e viene considerato come un fattore importante nell' insorgenza di deficit neurologici. Questa dimostra quanto possono influenzare la presenza di aterosclerosi della parete aortica e la calcificazione che durante manipolazione sull'aorta si stacca tanto che aumentare l'incidenza di eventi cerebrali post- operatori. C'è da dire che il tempo di clampaggio statisticamente comincia ad essere significativo($\alpha < 0,0001$, $P = 0,0011$).
 - Studio presso il nostro centro risulta 15 pazienti (41.7% dei pazienti con le complicanze neurologiche) ed i 229 pazienti senza complicanze neurologiche hanno presentato calcificazione aorta($\alpha < 0,0001$, $P = 0,0871$); possiamo quindi affermare che la presenza di calcificazione della parete aorta risulti un fattore statisticamente significativo per l'insorgenza di complicanze neurologiche post-operatorie.
- 7- Associazione nazionale cardiologi extra-ospedalieri(ANCE), ha considerato che una quota non trascurabile, fra 15% e 20% e degli ictus ischemici clinicamente manifesta ha origine cardioembolica. Dopo un infarto miocardico l'incidenza di ictus è circa 1-2% per anno con tendenza a Gli embolie di origine cardiaca. Il rischio embolico varia in maniera consistente, dallo 0,2 al 6-7% per anno. Ci sono condizioni ad alto rischio di ictus di origine tromboembolica come fibrillazione atriale. Il rischio di eventi neurologici in pazienti che vanno incontro ad interventi cardiocirurgici varia in relazione alla procedura chirurgica eseguita, alle condizioni generali del paziente e alla eventuale preesistenza di eventi cerebrovascolari(115)
- Nella nostra unità operativa è stata valutata l'incidenza dell'insorgenza di fibrillazione atriale post-operatoria; tra i pazienti con le complicanze neurologiche durante la degenza

post-operatoria 16 (44%) avevano insorgenza di fibrillazione atriale, mentre si è verificata in 213 pazienti 19,2%) nel gruppo senza complicanze neurologiche($\alpha < 0,0001$, $P = 0,1019$); Statisticamente possiamo affermare che l'insorgenza di Fibrillazione atriale risulti un fattore significativo per l'insorgenza di complicanze neurologiche post-operatorie.

8- Secondo alcuni studi anche le embolie derivate dalle malattie delle arterie carotidi possono essere causa di danni neurologici postoperatori.

- Nella nostra popolazione studiata i pazienti con deficit neurologici erano divisi in tre gruppi; in 10(27,8%) le arterie carotidi erano normali, in 16(44,4%) aterosclerosi delle carotidi e in 10(27,8%) stenosi delle carotidi emodinamicamente non significativa. Mettere a confronto i pazienti senza complicanze neurologiche con lo stesso raggruppamento, ha confermato che malattie delle arterie carotidi in modo significativo aumenta insorgenza di deficit neurologici postoperatori($\alpha < 0,0001$, $P = 0,3387$)

Conclusione

Complicanze neurologiche post-operatorie in pazienti sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione miocardica durante la degenza presso la nostra unità operativa è stata calcolata pari a 3.1%. Nei pazienti in procedura OFF- PUMP è stata stimata 2.7% ed invece nei pazienti in procedura ON- PUMP del 3.5%; Statisticamente incidenza di deficit neurologico post-operatorio in procedura OFF-PUMP è minore rispetto ad ON- PUMP.

Alla base del nostro studio sembra che durante la manipolazione sull'aorta con calcificazione della parete sia per clampaggio totale che tengenziale(durante anastomosi prossimale dell'aorta)venga facilitato il distacco di placche ateromasiche causando embolie cerebrali.

In più si è evidenziato che l'insorgenza di fibrillazione atriale post-operatoria può causare deficit neurologico.

È stato osservato che aterosclerosi delle arterie carotidi oppure stenosi delle carotidi possono compromettere il risultato dell'intervento.

In questo studio il tempo della circolazione extracorporea e tempo di clampaggio aortico e il valore minimo dell'emoglobinemia durante la pompa non avevano effetti significativi sull'insorgenza delle complicanze neurologiche.

Le figure

Figura 1.2: Bypass aorto coronarico con il condotto venoso	Pagina 16
Figura 2.2: Bypass aorto coronarico con l'arteria mammaria sinistra	Pagina 16
Figura 2.3: Circolazione extra-corporea	Pagina 22
Figura 2.4: Cannulazione venosa	Pagina 27
Figura 2.5: Metodi di cardioplegia	Pagina 28
Figura 2.6: Uso di stabilizzatore in procedura cuore battente	Pagina 37
Figura 2.7: lussazione di cuore in procedura cuore battente	Pagina 38
Figura 3.1 : Circolazione arteriosa cerebrale	Pagina 40
Figura 3.2: Sindrome da <<furto della succlavia>>	Pagina 43
Figura 3.3: Circolo di Willis	Pagina 44
Figura 4.1: Ictus cerebrale	Pagina 61
Figura 4.2: Circolazione arteriosa cerebrale	Pagina 63
Figura 4.3: Ischemia cerebrale	Pagina 66
Figura 5.1: Distribuzione della popolazione in complicanze neurologiche in CABG(ON/OFF PUMP)	Pagina 74
Figura 5.2: Incidenza di complicanze neurologiche post-operatorie	Pagina 74
Figura 5.3: Incidenza di complicanze neurologiche in base di clampaggio aortico	pag 76
Figura 5.4: Distribuzione della popolazione in complicazioni neurologiche e qualità della parete dell'aorta	Pagina 76
Figura 5.5: Incidenza delle complicanze neurologiche con insorgenza di fibrillazione atriale post-operatoria	Pagina 77
Figura 5.6: Incidenza di fibrillazione atriale post- op in CABG(ON/OFF PUMP)	Pagina 78

Figura 5.7: Bypass venoso in pazienti sottoposti a procedura OFF- PUMP	Pagina 78
Figura 5.8: Lo stato delle arterie carotidi nella popolazione	Pagina 79
Figura 5.9: Altre tabelle(Frazione eiezione, Classificazione CCS e NYHA)	Pagina 81

Elenco delle tabelle

Tabella 5.1 : Popolazione studiata in base di sesso	Pagina 69
Tabella 5.2 : Popolazione studiata in base dell'età	Pagina 69
Tabella 5.3 : Popolazione studiata in base di fattori di rischio cardiovascolare	Pagina 70
Tabella 5.4 : Popolazione studiata in base dello stato delle arterie carotidi	Pagina 71
Tabella 5.5 : Popolazione studiata in base della tecnica chirurgica eseguita	Pagina 71
Tabella 5.6 :Popolazione CABG-ON PUMP in base di numero di bypass eseguiti	Pagina 72
Tabella 5.7 :Popolazione CABG-OFF PUMP in base di numero di bypass eseguiti	Pagina 72
Tabella 5.8 : popolazione studiata in base del tipo di bypass eseguito	Pagina 72
Tabella 5.9 : Lo stato dell'aorta durante procedura chirurgica nella popolazione	Pag 72
Tabella 5.10 : Distribuzione dei pazienti con le complicanze neurologiche post-operatorie in base della tecnica chirurgica	Pag 74
Tabella 5.11 : Tempo media di circolazione extracorporea	Pagina 75
Tabella 5.12 : Il valore minimo dell'emoglobinemia durante la pompa	Pagina 75
Tabella 5.13 : Distribuzione della popolazione in base di clampaggio dell'aorta	Pag75
Tabella 5.15 : Distribuzione della popolazione alla base di qualità di parete aortica	P 77
Tabella 5-16 : Insorgenza di fibrillazione atriale post- operatoria in popolazione	Pag 77
Tabella 5-17 : Distribuzione della popolazione alla base di ritmo cardiaco post-op	Pag 78
Tabella 5.18 :Condizioni delle carotidi in popolazione studiata	Pagina 79
Tabella 5.19 : Pazienti operati in procedura off- pump in base eseguire bypass prossimale venosa sull'aorta	Pagina 80
Tabella 5.20: Fattori di rischio in pazienti trattati	Pagina 81

Bibliografia

- 1- Danny Chu, MD, Fasial G.Bakaeen, MD, Tam K. Dao, PhD, Scott A. LeMaire, MD, Joseph S.Coselli, MD. On- pump versus Off- pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thoracic surg* 2009; 87: 1820. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.03.052.2009.The society of thoracic surgeon.
- 2- American Heart Association. Heart Disease and Stroke statistics 2003 Update, Dallas, Texas; 2003.
- 3- Morrow DA, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease. Libby P, Brawnwald E, editors. *Brownwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: saunders/ Elsevier; 2008. Pp. 1353- 1417.
- 4- Niles NM, Mc Grath PD, Malenka D, et al. Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous coronary rivascularization: results of a large regional prospective study. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1008- 1015.
- 5- Cardiac surgery in the adult. Third Edition. Chapter 23
- 6- Foliguet T, Lebrete E, Laborde F e coll. Chirurgie des lésions acquises des artères coronaires. *Encycl Méd Chir(Elsevier, Paris)*. Techniques chirurgicales- Torax, 42- 700-A, 1999, 11P.
- 7- Cardiosurgery of the adult- III Edition
- 8- Hugh C, Smith H.C, Gresh B.J. indications for revascularization. In LH Edmund. *Cardiac surgery in the adult*. Mc Grow- Hill, 1997; 441- 55.
- 9- Sim I, Gupta M, Mc Donald K, Bourassa M e coll. A meta- analysis of randomized trials comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous transluminale coronary angioplasty in multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1025- 9
- 10- Estefanous F, Loop F, Higgins T e coll. Increased risk and decreased morbidity of coronary artery bypass grafting between 1986 and 1994. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 383- 9
- 11- Tofukuji M, Stamler A, Li J e coll. Comparative effects of continuous warm blood and intermittent cold blood cardioplegia on coronary reactivity. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1360- 7
- 12- Subramanian R, McCabe J, Geller C, Minimally invasive direct coronary artery bypass grafting: Two year clinical experience. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1648- 53.
- 13- Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF e coll. Metaanalysis of randomized trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995; 346: 1184- 9.
- 14- O'Connor GT, Plame SK, olanset EM e coll, multivariate prediction of in hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1992; 85: 2110.
- 15- Higgins TL, Estafanous FG, loop FD e coll. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. *JAMA* 1992; 262: 267: 2344.
- 16- Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri- Trattato di cardiologia. Volume II- Dicembre 2000

- 17- J. P. Mathew, H. P. Grocott, B. Phillips- Bute, M. Stafford- Smith, D. T. Laskowitz, D. Rossingol, J. A. Blumenthal, and M.F. Newman. Lower endotoxin immunity predicts increased cognitivr dysfunction in elderly patients after cardiac surgery.Stroke, February 1, 2003; 34(2): 508- 513.
- 18- S.C: Stamou, K.A. Jablonski, A.J. pfister, P. C. Hill, m. K. C. Dullum, A. S. Bafi: S. W. Boyce, K. R. Petro, and P.J. Corso. Stroke after conventional versus minimally invasive coronary artery bypass. Ann. Thorac. Surg. August 1, 2002; 74(2): 394- 399.
- 19- Jan Bucerius, MD, Jan F. Gummert, MD, PhD, Michael A. Borger, MD, PhD, Thomas Walter, MD, PhD, Nicolas Doll, MD, Jorg F. Onnasch, MD, Sebastian Metz, MD, Volkmar Falk, MD, PhD, Fredrich W. Mohr, MD, PhD. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16, 184 consecutive adult patients. Ann Thorac Surg 2003; 75: 472- 478. 2003. The society of thoracic surgeons.
- 20- J. W. Hammon. Extracorporeal circulation: Organ Damage. Card. Surg. Adult, January 1, 2008; 389- 414
- 21- Eugene H.Blackstone, MD. Neurologic injury from cardiac surgery- an important but enormously complex phenomen. 2003- the American Association for thoracic surgery.
- 22- Jouh D, Puskas, MD, MSc; Willis H. Williams, MD; Elisabeth M. Mahoney, ScD; Philip R. Huber, MD; Peter C. Block, MD; peggy G. Duke, MD; james R. Staples, MD; Katherine E. Glas, MD; Jeffrey Marshall, MD; Mark E. Leimbach, MD; Susan A. Mc Call, RN; Rebecca J. Petersen, RN; Dianne E. Bailey, RN; Dianne E. Bailey, RN, PA- C; William S. Weintraub, MD; Robert A. Guyton, MD. On- pump vs Off Pump. Jama. 2004; 291(15): 1841- 1849, doi: 10.1001/jama. 291.15.1841.
- 23- Selke FW, DiMario M, Caplan LR, et al. Comparing On- pump and Off- pump coronary artery bypass grafting. Circulation 2005; doi 10.1161/CIRCULATION HA. 105. 165030.
- 24- Off- pump versus On- pump coronary artery bypass grafting: a systemic review and meta- analysis of propensity score analysis. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2010; 140: 829- 835 e 13.
- 25- Edmunds Jr LH, Hessel 2 nd EA, Colman RW, Menasche P, Hammon Jr JW. Extracorporeal circulation: COHN lh, Edmunds LH, editors. Cardiac surgery in the adult. New York: McGraw- Hill, Medical Pub Division; pp. 315- 387.
- 26- Critchley J, Liu J, Zhao, Capewell S. explaining the increase in coronary heart disease mortality in Beijing between 1984 and 1999. Circulation 2004; 110: 1236- 44.
- 27- Taylor KM. central nervous system effects of cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1998; 66(5 suppl): S20- 4.
- 28- Giovanni Ruvolo- principi di cardiochirurgia

- 29- Chen Z, Murray AW, Quinlan JJ. Pituitary apoplexy as unilateral third cranial nerve palsy after coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 2004; 200498: 46- 48.
- 30- C.H. Moller, M. J. Perko, j. T. Lund, L. W. Andersen, H. Kelbaek, J. K. Madsen, P. Winkel, C. Gluud, and D.A. Steinbruehl. Three- year follow- up in a subset of high- risk patients randomly assigned to off- pump versus on pump coronary artery bypass surgery: the best bypass surgery trial. *Heart*, June 1, 2011; 97(11): 907- 913.
- 31- Takashi Miura, MD, Takahiko sakamoto, MD, Makio Kobiashi, MD, Toshiharu Shin'oka, MD, Hiromi Kurosawa, MD. Hemodilutional anemia impairs neurologic outcome after cardiopulmonary bypass. *J Thoracic cardiovascular surg* 2007; 133: 29- 36. 2007 the American association for thoracic surgery. outcome after cardiopulmonary bypass.
- 32- Rubio- Regodor, M; pèrez vela, JL; escribà- bàrcena, A; corres- peiretti, MA; renes- carreno, E; guitiérrez- Rodriguez, J; Arribas- lòpez, P; perales- Rodrogué de viguri, N. complicaciones neurológicas en el postoperatorio de cirugía cardíaca. 2007;31:241-50-vol. 31 nùm 05
- 33- Wong DHW Perioperative stroke Part II. Cardiac surgery and cardiogenic embolic stroke. *Can –J Anesth* 38'471-488,1991
- 34- Magdy Selim, Perioperative stroke. *N Engl J Med* 2007; 356: 706- 13.
- 35- Kam PC, Kalcroft RM. Perioperative stroke in general surgical patients. *Anaesthesia* 1997; 52: 879- 83
- 36- Anaesthesia 1997; 52: 879- 83
- 37- McKhann GM, Grega MA, Borowicz Lm Jr, Baumgartner WA, Selnes OA. Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: an update. *Stroke* 2006; 37: 562- 71
- 38- *Europace* 2011; 13(10): 1368- 1374. 2011 Oxford University Press- Stroke prophylaxis
- 39- Akins C Wi, Moncure A Ci. Myocardial revascularization with carotid artery disease. In: cohn LH, Edmunds LH Jr, eds. *Cardiac surgery in the adult*. New York: McGraw- Hill, 2003: 627- 637.
- 40- Zsolt tòth, PhD, Ivàn Gyorimolnàr, MD, Hajnalka Abraham, MD, MD, Akos Hevesi, DVM. Cannulation and cardiopulmonary bypass produce selective brain lesions in pigs. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2006; 14: 273- 278
- 41- Taylor KM. Brain damage during cardiopulmonary bypass. *Ann Thoracic Surg* 1998; 65(4 suppl): S20- 6
- 42- Mackensen GB, sato Y, Nellgard B, Pineda J, Newman MF, Warner DS, et al. cardiopulmonary bypass induces neurologic and neurocognitive dysfunction in the rat. *Anesthesiology* 2001; 95: 1485- 91.

- 43- Hagel C, Tatton NA, Khaladj N, Zhang N, Nandor S, Insolia S, et al. Involvement of apoptosis in neurological injury after hypothermic circulatory arrest: a new target for therapeutic intervention? *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1457- 64.
- 44- Mazzone A, Gianetti J, Picano E, Bevilacqua S, Zucchelli G, Biagini A, et al. Correlation between inflammatory response and markers of neuronal damage in coronary revascularization with and without cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2003; 18:3- 8.
- 45- Kobayashi j, Sasako Y, Niwaya K, Tagusari O, Nakajima H, et al. Multiple off- pump coronary revascularization with aorta no- touch technique using composite and sequential methods. *Heart Surg Forum* 2002; 5: 114- 8
- 46- Brittner HB, Savitt MA, Ching PV, Ward HB. Off- pump coronary artery revascularization: ideal indication for patients with porcelain aorta and calcification of great vessels. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2003; 44: 217- 21.
- 47- Chavanon O, Durand M, Hacini R, Bouvaist H, Noirclerc M, Ayad T, et al. Coronary artery bypass grafting with left internal mammary artery and right gastroepiploic artery, with and without bypass. *Ann Thoracic Surg* 2002;73: 499- 509
- 48- Patel NC, Deodhar AP, Grayson AD, Pullan DM, Keenan DJ, Hassan R, et al. neurological outcomes in coronary surgery. Independent effect of avoiding cardiopulmonary bypass. *Ann Thoracic Surg* 2002; 74: 400- 6.
- 49- Patel NC, Pullan DM, Fabri BM. Does off- pump total arterial revascularization without aortic manipulation influence neurological outcome? A study of 226 consecutive, unselected case. *Heart Surg Forum* 2002; 5: 28- 32.
- 50- Al- ruzzeh S, Ambler G, Asimakopoulos G, Omar RZ, Hasan R, Fabri B, et al. off- pump coronary artery bypass(OPCAB) surgery reduces risk- stratified morbidity and mortality: a United Kingdom Multicenter Comparative Analysis of Early Clinical Outcome. *Circulation* 2003; 108 suppl I): II1-8.
- 51- Yacoub M. off-pump coronary bypass surgery. In search of an identity. *Circulation*. 2001; 104: 1743- 5
- 52- Calafiore AM, Di Mauro M, Teodori G, Di Giammarco G, Cirmeni S, contini M, et al. Impact of aortic manipulation on incidence of cerebrovascular accidents after surgical myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1387- 93.
- 53- Tomohiro Mizuno. Pituitary apoplexy with third cranial nerve palsy after off- pump coronary artery bypass grafting. *Interact cardiovasc Thorac Surg* 2011; 13: 240- 242. Doi 10. 1510/ictus. 2011. 268854. 2011. European Association of Cardio- Thoracic Surgery.
- 54- Thomas Schanchnner, MD, Innsbruck Medical University, Department of Cardiac Surgery, Innsbruck, Austria. Risk factors for late stroke after coronary artery

- bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 485- 490. 2005 The American Association for Thoracic surgery.
- 55- Journal of American College of cardiology. T. Schachner, N. Bonaros, and M. Grimm. Cerebrovascular Atherosclerosis and stroke in patients after coronary artery bypass graft surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* December 6, 2011; 58(24): 2545- 2546.
 - 56- *Circulation*. P.S. Shekar. On- pump and off- pump coronary bypass grafting. *Circulation*, January 31, 2006; 113(4): e51- e52.
 - 57- Y. Harilall, J.K.Adam, B. M. Biccard and A. Reddi. Ncorrelation between cerebral tissue and central venous oxygen saturation during off- pump coronary bypass graft surgery. *Perfusion*, March 1, 2011; 26(2): 83- 90.
 - 58- S. venkatachalam, B. H. Gray, D. Mukherjee, and M.H. Shishehbar. Contemporary management of concomitant carotid and coronary artery disease. *Heart*, February 1, 2011; 97(3): 175- 180.
 - 59- K. Maekawa, T. Goto, T. Baba, A. Yoshitake, S. Morishita, and T. Koshiji. Abnormalities in the brain before elective cardiac surgery detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann. Thorac. Surg.* November 1, 2008; 86(5): 1563- 1569.
 - 60- M.E. Halkos, J. D. Puskas, O. M. Lattouf, P. Kilgo, R.A. Guyton, and V.H. Thourani. Impact of preoperative neurologic events on outcomes after coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* August 1, 2008; 86(2): 504- 510.
 - 61- Predictors of early postoperative cerebral infarction after isolated off pump coronary artery bypass grafting. Isolated off- pump coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* May 1, 2007; 83(5): 1679- 1683.
 - 62- T. Goto; T. Baba, A. Ito, K. Maekawa, and T. Koshiji. Gender differences in stroke risk among the elderly after coronary artery surgery. *Anesth. Analg.* May 1, 2007; 104(5): 1016- 1022.
 - 63- K.J Lilly, J. M Balaguer, P. A Piundini, M. A Smith, G. Connelly, L. j. Campbell, P.C phillie, M. McAdams, W. Riley, R. Dekkers, et al. Early results of a comprehensive operative and perfusion strategy to attenuate the incidence of adverse neurological outcomes in on- pump coronary artery bypass grafting(CABG) patients. *Perfusions*, Novembre 1, 2006; 21(6): 311- 317.
 - 64- R.G. Kachhy, D.F. Kong, E. Honeycutt, L. K. Shaw, and R. D. Davis. Long- term outcomes of the symmetry vein graft anastomosis device: A matched case- contrl
 - 65- L.B. Goldstein, R- adams, M. J. Alberts, L. J. Apple, L. M. Brass, C. D. Bushnell, A. Culebras, T. J. DeGraba, P. B. Gorelick, J. R. Guyton, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/ American Stroke association council: cosponsored by the atherosclerotic peripheral vascular disease interdisciplinary working group; cardiovascular nursing council;

clinical cardiology council; nutrition, physical activity, and metabolism council; and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group: The American academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation*, June 20, 2006; 113(24): e873- e 923.

- 66- S. Sendelbach, R. Lindquist, S. Watanuki, and K. Savik. Correlates of neurocognitive function of patients after off- pump coronary artery bypass surgery. *Am. J. Crit. Care*. May 1, 2006; 15(3): 290- 298.
- 67- P.H. Kolh, I. Comte, V. Tchana- sato, C. Honore, A. Kerzmann, M. Mauer, and R. limet. Concomitant coronary and carotid artery surgery: factors influenizing perioperative outcome and long- term results. *Eur. Heart J*. January 1, 2006; 27(1): 49- 56.
- 68- L. Gao, R. Taha, D. D. Gauvin, L. B. Othmen, y. Wang, and G. Blaise. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest*, November 1, 2005; 128(5): 3664- 3670.
- 69- M.W Hall, R.O Hapkins, J. W Long, S F. Mohammad, and K.A Solen. Hypothermia- induced platlet aggregation and cognitive decline in coronary artery surgery: a pilot study. *Perfusion*, May 1, 2005; 20(3): 157- 167.
- 70- P. Andrell, C. Jensen, H. Norrsell, o. Ekre, S. Ekholm, U. Norrsell, T. Eliasson, C. Mannheimer, and C. Blomstrand. White matter disease in magnetic resonance imaging predicts cerebral complications after coronary artery bypass grafting. *Ann. Thor. Surg*. January 1, 2005; 79(1): 74- 79.
- 71- E.A Black, S. Ghosh, K. sin, T. spyt, and R. Pillai. Off- pump coronary artery bypass surgery. *Asian cardiovasc thorac Ann*, December 1, 2004, 12(4): 379- 386.
- 72- S.Bar- yosef, M. Anders, G. B. Mackensen, L. K. Ti, J. P. Mathew, B. Phillips- Bute, R. H. Messier, H. P. Grocott, and the neurological outcome research group and CARE I. aortic atheroma Burden and cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Ann. Thorac. Surg*. Novembre 1, 2004; 78(5): 1556- 1562.
- 73- J. P. Gold, K. E. Torres, W. Maldarelli, I. Zhuravlev, D. Condit, and J. Wasnick. Improving utcomes in coronary surgery: the impact of Echo- Directed aortic cannulation and perioperative hemodynamic management in 500 patients. *Ann. Thorac. Surg*, November 1, 2004; 78(5); 1579- 1585.
- 74- H.Kaukuntla, A. Walker, D. Harrington, T.Jones and R.S. Bonser. Differential brain and body temperature during cardiopulmonary bypass.. a randomized clinical study. *Eur. J. cardiothorac. Surg*. September 1, 2004; 26(3): 571- 579.
- 75- S.Bar- Yosef, J. P. Mathew, M. F. Newman, K. P. Landolfo, H. P. Grocott, and the neurological outcome research group and C.A. R. prevention of cerebral hyperthermia during cardiac surgery by limiting on- bypass rewarming in combination with post- bypass body surface warming: A feasibility study. *Anesth. Analg*. September 1, 2004; 99(3): 641- 646.

- 76- JRSM. S.GRaja and G. D. Dreufus. Will off pump coronary surgery replace conventional coronary artery surgery? J.R Soc Med, Jun 1, 2004; 97(6): 275- 278.
- 78- M. J. Racz, E. L. Hannan, O. W. Isom, V. A. Subramanian, R. H. Jones, J. P. Gold, T. J. Ryan, A. Hartman, A. T. Culliford, E. Bennett, et al. A comparison of short- and long- term outcomes after off- pump and on- pump coronary artery bypass graft surgery with sternotomy. J. Am. Coll. Cardiol. February 18, 2004; 43(4): 557- 564.
- 79- j. Bucerius, J. F. Gummert, M. A. Borger, T. Walther, N. Doll, V. Falk, D. V. Schmit, and F. W. Mohr. Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beating- heart(off- pump) surgery. J. Thora. Cardiovasc. Surg. January 1, 2004; 127(1): 57- 64.
- 80- O. Lev- Ran, D. Loberman, M. Matsa, D. Pevni, N. Nesher, R. Mohr, and G. Uretzky. Reduced strokes in the elderly: the benefits of untouched aorta off- pump coronary surgery. Ann. Thorac. Surg. January 1, 2004; 77(1): 102- 107.
- 81- T. Goto. T. Baba, K. Matsuyama, K. Honma, M. Ura, and T. Koshiji. Aortic atherosclerosis and postoperative neurological dysfunction in elderly coronary surgical patients. Ann. Thorac. Surg. June 1, 2003; 75(6): 1912- 1918.
- 82- J. Bucerius, J. F. Gummert, M. A. Borger, T. Walther, N. Doll, J. F. Onnash, S. Metz, V. Falk, and F. W. Mohr. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. Ann. Thora. Surg. February 1, 2003; 75(2): 472- 478.
- 83- W. Chenge, T.A. Denton, G. P. Fontana, S. Raissi, C. Blanche, R. M. Kass, K. E. Magliato, J. Mirocha, and A. Trento. Off- pump coronary surgery: effect on early mortality and stroke. J. Thorac. Surg. August 1, 2002; 124(2): 313- 320.
- 84- A.M. Calafiore, M. Di Mauro, G. Teodori, G. Di Giammarco, S. Cirmeni, M. Contini, A. L. Iaco, and M. Pano. Impact of manipulation on incidence of cerebrovascular accidents after surgical myocardial revascularization. Ann. Thorac. Surg. May 1, 2002; 73(5): 1387- 1393.
- 85- Murat Ikizler, serhat Ozkan, Sadettin Dernek, Coskun Ozdemir, Oguz O. Erdinc, Behcet sevin, Gazi Ozdemir, Tugrul Kural. Does radial artery harvest for coronary revascularization cause neurological injury in the forearm and hand? Eur J Cardiothorac Surg 2005; 28: 420- 424. 2005. Elsevier Science NL.
- 86- G. Reyes , A. Traba, L. lopez, A. Pinto, J. Duarte, and J. L. Vallejo. Neurological damage after radial artery harvest in coronary surgery: a direct measure. Interactive Cardiovascular and thoracic surgery, August 1, 2006; 5(4): 433- 438.
- 87- John M. Murkin, MD, FRCPC. Attenuation of neurologic injury during cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2001; 72: S1838- S1844. 2001. The Society of Thoracic Surgery

- 88-Shroyer L. Grover, Hattler B, et al. On- pump coronary artery bypass surgery. N Engle J Med 2009; 361: 1827- 1837.
- 89-Peterson E. Innovation and comparative effectiveness research in cardiac surgery. N Engle J Med 2009; 361: 1897- 1899.
- 90-Kriti Patel. On- Pump vs Off- pump coronary artery bypass grafting. Jama. 2004; 292(2): 169, doi 10.1001/jama. 292.2.169- c
- 91- Neurocognitive and neuroanatomic changes after Off- pump versus On- pump coronary artery bypass grafting: long- term follow- up of a randomized trial. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2011; 141: 1116- 1127
- 92- Off- pump bypass surgery and postoperative stroke: California coronary bypass outcomes reporting program. Ann. Thorac. Surg.. 2010; 90: 753- 759.
- 93- Neurologic complications after off- pump coronary artery bypass grafting with and without aortic manipulation: meta- analysis of 11,398 cases from 8 studies. J.Thorac. Cardiovasc.Surg.. 2010; 142: e 11- e 17.
- 94- No improvement in neurocognitive outcomes after off- pump versus on pump coronary revascularization: a meta- analysis. Eur J Cardiothorac Surg. 2008; 33: 961- 970.
- 95- Neurocognitive outcomes of Off- pump versus On- pump coronary artery bypass: A prospective randomized controlled trial. Ann. Thorac. Sug. . 2007; 84: 1897- 1903.
- 96- Li Z. Denton T. Yeo KK, Parker JP, White R, Young JN, Amsterdam EA. Off- pump bypass surgery and postoperative stroke: California coronary bypass outcomes reporting programThorac. Surg. 2010 sep; 90(3): 753- 9.
- 97- D. J. Cook. Con: temperature regims and neuroprotection during cardiopulmonary bypass: does rewarming rate matter? Anesth. Analg. December 1, 2009; 109(6): 1733- 1737.
- 98- K.G. Shann, D.S.Likosky, j. M. Murkin, R. A. Baker, Y. R. Baribeau, G. R. DeFoe, T. A. Dickinson, T. J. Gardner, H.P.Grocott, g.T. O’connor, et al. An evidence- based review of the practice of cardiopulmonary bypass in adults: A focus on neurologic injury, glicemic control. Hemodilution, and the inflammatory response. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. August 1, 2006; 132(2): 283- 290, e 3.
- 99- C.W. Hogue Jr, C. A. Polin, and J. E. Arrowsmith. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: An evidence- based appraisal of current practices. Anesth. Analg. July 1, 2006; 103(1): 21- 37.

- 100- A.M. Calafiore, M. Di Mauro, G. Teodori, G. Di Giammarco, S. Cirmeni, M. Contini, A. L. Iaco, and M. Pano. Impact of aortic manipulation on incidence of cerebrovascular accidents after surgical myocardial revascularization. *Ann. Thorac. Surg.* May 1, 2002; 73(5): 1387- 139
 - 101- DC Whitaker, J Stygall, and S P Newman. Neuroprotection during cardiac surgery: strategies to reduce cognitive decline. *Perfusion*, March 1, 2002; 17(2-suppl): 69- 75.
 - 102- Salazar J.D, Witeyk R.J, grega M.A, et al. stroke after cardiac surgery. Short- and long- term outcomes. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1195- 1202.
 - 103- Hogue C.W., Murphy S.F., Schechtmann K.B., Davila- roman V. G. risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 642- 647.
 - 104- neurocognitive outcome in off- pump versus conventional coronary bypass operation. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69: 1162- 1166.
 - 105- Stump D.A., Rorie K.D., jones T.J.J. Does off- pump coronary artery bypass surgery reduce the risk of brain injury? *Heart surg forum* 2001; 4(suppl 1): S14- S18.
 - 106- newman M.F., Wolman R., Kanchhuger M., et al. Multicenter preoperative stroke risk index for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1996; 94(suppl 2): 74- 80.
- J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 485- 490. 2005 *The American Association for Thoracic Surgery*)
- 107- (Rubio- Regodor, M; pèrez vela, JL; escribà- bàrcena, A; corres- peiretti, MA; renes- carreno, E; gutièrrez- Rodriguez, J; Arribas- lòpez, P; perales- Rodroguéz de viguri, N. complicaciones neurològicas en el postoperatorio de cirugía cardíaca. 2007;31:241-50-vol. 31 nùm 05)
 - 108- (*Ann Thorac surg* 2003; 75: 472- 478. 2003 *The society of thoracic surgeons*) (Br. J. Anesth.(jun 2005) 94(6): 699- 701. Doi: 10.1093/bja/aei 128)
 - 109- Sharif Al- Ruzzeh, FRCS; Gareth Ambler, PhD; George Asimakopoulos, FRCS; Rumana Z. Omar, PhD; Ragheb Hasan, FRCS; Brain Fabri, FRCS; Ahmed El- Gamel, FRCS; Anthony DeSouza, FRCS; Vipin Zamvar, FRCS; Steven Griffin, FRCS; Daniel Keenan, FRCS; Uday Trivedi, FRCS; Mark Pullan, FRCS; Alex Cale, FRCS; Michael Cown, RCS; Kenneth Taylor, FRCS; Mohammed Amrani, FRCS. Off- pump coronary bypass(OPCAB) surgery reduces risk- stratified morbidity and mortality: a united kingdom multicenter comparative analysis of early clinical outcome. *Circulation.* 2003; 108: II- 1- II- 8, doi 10.1161/01. Cir. 0000087440. 59920. A 1

- 110- A.Laurie Shroyer, PhD, Fredrick L. Grover, MD, Brack Hattler, MD, Joseph F, Collins, Sc. D. Gerald O. Mc Donald, M.D.. Elizabeth Kozora, PhD, John C. Luche, MD. Janet H. Baltz, RN, and Dimitri Novizky, MD, PhD. For the Veterans Affairs Randomized On/Off bypass(ROOBY) Study Group N engle J med 2009; 361: 1827- 1837.)
- 111- Br. J. Anesth.(jun 2005) 94(6): 699- 701. Doi: 10.1093/bja/aei 128)
- 112- Società Italiana di chirurgia cardiaca onlus- XXII congresso Nazionale Bologna 6-9 Novembre 2004. No- Touch aorta off- pump coronary surgery: the effect on stroke)
- 113- Associazione nazionale cardiologi extraospedalieri(ANCE)- Stroke prevention and educational awaren. Spread Live 2011)